

Aus dem Zentrum für Innere Medizin an den Kliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.-G. Lasch

Vergleichende Untersuchungen
zur Wirksamkeit von Trasylol
beim Verbrühungsschock des Kaninchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Bernd-Rolf Beyer
aus Halle

Gießen 1973

Aus dem Zentrum für Innere Medizin an den Kliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H.-G. Lasch

Vergleichende Untersuchungen
zur Wirksamkeit von Trasylol
beim Verbrühungsschock des Kaninchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Bernd-Rolf Beyer
aus Halle

Gießen 1973

Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger

Referent: Prof. Dr. H.-G. Lasch

Korreferent: Prof. Dr. E. Habermann



INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung	1
II. Fragestellung	5
III. Material und Methoden	7
A) Material	7
B) Methoden	8
IV. Schockmodell	11
V. Ergebnisse	13
A) Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock	13
B) Infusionstherapie mit prophylakti- scher Trasylol-Gabe	30
C) Infusionstherapie mit Trasylol Beginn 30 Minuten nach Verbrühung	43
D) Infusionstherapie mit Trasylol Beginn 120 Minuten nach Verbrühung	54
E) Infusionstherapie mit Trasylol und Heparin 30 Minuten vor Verbrühung	68
F) Infusionstherapie mit Heparin und EACA 30 Minuten vor Verbrühung	76
G) Verbrühung mit Infusionstherapie	81
VI. Diskussion	84
VII. Zusammenfassung	96
VIII. Literaturverzeichnis	99
IX. Tabellenanhang	110

I. EINLEITUNG

Schon 1753 führte Le DRAN den Begriff des Schocks erstmals in die Medizin ein. Aber erst in den letzten dreißig Jahren wurden spürbare Fortschritte in der Deutung und Behandlung des Schocks gemacht.

DUESBERG und SCHRÖDER definierten 1944 den Schock, den sie "Spannungskollaps" nannten, rein hämodynamisch. Sie registrierten eine Einengung der Blutdruckamplitude, Absinken des Herzschlag- und -minutenvolumens, Anstieg des peripheren Widerstandes und des Elastizitätskoeffizienten E' . (26, 43, 48)

Seit dieser Zeit sind Schock und Schocktherapie zunehmend Mittelpunkt einer breiten Forschungsrichtung geworden. Nach LASCH muß man den Schock heute jedoch weniger von der Hämodynamik des Herzens und der großen Gefäße deuten. Vielmehr muß man den Schock von der peripheren Strombahn und den Beziehungen des Kreislaufs zum Stoffwechsel verstehen.

Es kommt beim Schock initial zu einer Störung im Gerinnungssystem mit allgemeiner Hyperkoagulabilität. In der Peripherie finden sich frühzeitig Störungen der Mikrozirkulation in Form des weißen und roten Sludges. (35.1, 48)

Die von LASCH konzipierte, den Normalzustand kennzeichnende "latente Gerinnung" wird in ihrem Gleichgewicht durch den Schock empfindlich gestört. Im Verlauf der Zirkulationsverlangsamung kommt es zunächst zu einer Hyperkoagulabilität mit anschließender Verbrauchsreaktion im Gerinnungssystem. Diese Phase ist besonders in den späten Phasen des Schocks durch eine Erschöpfung der Gerinnungsfaktoren und durch einen massiven Thrombocytenabfall gekennzeichnet. Dieser Zustand entspricht dem Vollbild der Verbrauchskoagulopathie.

Das Auftreten von Mikrothrombosen und Embolien im Verlauf der intravasalen Gerinnung führt zu Störungen der peripheren Gewebsdurchblutung. Es kommt zur allgemeinen Gewebshypoxie mit metabolischer Acidose.

NEUHOF (43) wies nach, daß es im Schock parallel zur Entwicklung der Mikrozirkulationsstörung zu einem Rückgang der Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus kommt. Die auf diese Weise eingegangene Sauerstoffschuld erreicht bei Fortdauer des Schockgeschehens eine kritische Grenze, bei deren Überschreiten der Schock irreversibel wird. Man kann also folgern, daß der Schock verstanden werden muß als unzureichende Durchblutung der Kreislaufperipherie, die eine allgemeine Gewebshypoxie mit entsprechender metabolischer Acidose zur Folge hat.(1)

Die Problematik des Schocks, transferiert auf die speziellen Belange des Verbrühungsschocks, war gerade in letzter Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Im Verbrühungsschock mit Kaninchen, bei denen lediglich der Elektrolyt- und Wasserhaushalt ausgeglichen wurde, konnte eine deutliche Verbrauchskoagulopathie beobachtet werden (27). Daraus schlossen die Autoren, daß für

den Verlauf des Verbrühungsschocks die intravasale Gerinnung und Fibrinolyse von wesentlicher Bedeutung seien.

Im Gegensatz dazu beschrieb KOSLOWSKI den günstigen Einfluß von Trasylol, einem Proteinaseinhibitor, also auch einem Fibrinolysehemmer, bei Verbrühung an Mäusen und Ratten. An Kaninchen konnte er diesen Effekt nicht verifizieren und führte dies auf die besondere Blutgerinnung des Kaninchens zurück.

Trasylol wurde 1953 in die Therapie als Kunitz-Inhibitor bei akuter Pankreatitis eingeführt. Seither ist der Anwendungsbereich des polyvalenten Proteinaseinhibitors stark erweitert worden. Zahlreiche Untersuchungen bestätigten seine Wirksamkeit als Inhibitor des Trypsins, Chymotrypsins, Kallikreins (= Kallikreinogenase), Plasmins, Plasminaktivators.

Einige Autoren wiesen eine hemmende Wirkung auf die Vorphase der Gerinnung nach; in sehr hoher Dosierung wird auch Thrombin direkt gehemmt. Als Ursache dafür nannte MARX die Hemmung der Entstehung der aktiven Blutthrombokinasen aus Plasma- und Serumfaktoren, Kalzium und Thrombocytenfaktor 3. (41)

Die antithromboplastische Wirkung wurde bei etwa der dreifachen Dosis, die zur Plasminhemmung ausreicht, nachgewiesen. (24, 41)

Zahlreiche Autoren haben die günstige Wirkung des Trasylols bei Schockzuständen beschrieben und führen dies im wesentlichen auf die Kallikreinhemmung zurück. Kallikrein induziert die Bildung von Kininen, die blutdrucksenkend und gefäßerweiternd wirken. (25.1)

Damit begünstigen die Kinine die Ödembildung. Sie wirken also initial ähnlich den biogenen Aminen. Die Kinine beeinflussen die Endstrombahnirritation deutlich und begünstigen dadurch initial die Schockentstehung.

II. FRAGESTELLUNG

Widersprüchliche Aussagen über die Wirksamkeit des Trasylols beim Verbrühungsschock machen weitere Arbeiten zu diesem Problemkreis erforderlich.

BACK und KOSLOWSKI konnten günstige Ergebnisse bei Verbrühungsexperimenten mit Mäusen und Ratten erzielen (6, 33). Da die Wirksamkeit des Trasylols beim Verbrühungsschock des Kaninchens von KOSLOWSKI "wegen Besonderheiten in ihrer Gerinnung" nicht verifiziert werden konnte - die Tiere mit Trasylolbehandlung waren in der Überlebensrate deutlich schlechter als die Tiere ohne Trasylol - lag es nahe, die Wirkung des Trasylols auf das Gerinnungssystem und die Fibrinolyse im Verbrühungsschock zu untersuchen.

Folgende Fragen mußten dafür geklärt werden:

1. Kann durch Trasylol die im Verbrühungsschock nachgewiesene Verbrauchskoagulopathie beeinflusst werden?
2. Beeinflusst die durch Trasylol verursachte Hemmung der Fibrinolyse den Verlauf des Verbrühungsschocks?

3. Hat die für das Trasylol charakteristische Hemmung der Proteolyse bei Ausschaltung der Gerinnung einen Einfluß auf den Verlauf des Verbrühungsschocks?
4. Wird die Ödembildung durch Trasylol im Verbrühungsschock beeinflußt?
5. Beeinflussen die genannten Variationen am Gerinnungssystem bzw. am fibrinolytischen System die Ausbildung von Mikrothromben und Organnekrosen nach Verbrühungsschock?
6. Reicht die hier gewählte Dosis bei therapeutischer Gabe aus, um eine bereits in Gang gesetzte Fibrinolyse zu unterbrechen?
7. Hat der Zeitpunkt des Therapiebeginns einen Einfluß auf den Verlauf des Verbrühungsschocks?

III. MATERIAL UND METHODEN

A) Material

1. Als Versuchstiere wurden ausschließlich männliche und weibliche Kaninchen verwendet. Das mittlere Gewicht betrug $2,5 \pm 0,5$ kg.
In der Regel wurde den Tieren wenigstens 12 Stunden vor Versuchsbeginn in leichter Nembutalnarkose, in der die Tiere noch deutlich Reflexe zeigten, unter zusätzlicher Lokalanaesthesie ein silikonisierter Polyäthylenkatheter über die rechte Jugularisvene bis zum rechten Vorhof gelegt. Das Lumen war so gewählt, daß das Blut frei abtropfen konnte.
2. Der Proteinaseinhibitor Trasylol der Firma Bayer, Leverkusen, wurde als Trockensubstanz und fertig gelöst in Ampullenform verwendet. Initial wurden den Tieren 4000 KIE/2,5 kg gegeben und anschließend über Dauerinfusion $1/4$ der Initialdosis stündlich zugeführt.
3. Zur Dauerinfusion wurde der Perfusomat der Firma Braun, Melsungen, verwendet.

4. Die Gerinnungsanalysen wurden ausschließlich mit Reagentien der Firma Behring AG, Marburg, durchgeführt.
5. Als Heparin wurde Heparin Vitrum der Firma Deutsche Kabi GmbH, München, verwendet.
Die Tiere erhielten initial 1000 IE/kg und weiter über Dauerinfusion die Hälfte der Initialdosis pro Stunde.
6. Als Epsilon-Aminocapronsäure (EACA) wurde Epsicapron der Firma Deutsche Kabi GmbH, München, verwendet.
Die Tiere erhielten initial 0,5 g/kg und weiter über Dauerinfusion $1/3$ der Initialdosis pro Stunde.

B) METHODEN

1. Die Blut-pH-Bestimmung erfolgte im zentralvenösen Blut, die Abnahme wurde mit heparinisierten Glaskapillaren von Radiometer Kopenhagen durchgeführt. Die Messung erfolgte mit dem Astrup-Micro-Equipment Radiometer Kopenhagen.
2. Das Hämoglobin wurde als Hämoglobincyanid nach dem konfektionierten Test des Asid-Institutes, München, bestimmt.

3. Fibrinogen wurde mit der Tyrosinmethode nach RATNOFF und MENZIE (1964) bestimmt.
4. Die Thrombocyten wurden in einer Verdünnung mit 3%iger Cocainlösung in der Zählkammer unter dem Phasenkontrastmikroskop gezählt (FEISSLY 1960).
5. Die Quick- und Thrombinzeit, die partielle Thromboplastinzeit sowie die Faktoren II und V wurden mit den konfektionierten Testbestecken der Firma Behring AG, Marburg, bestimmt.
Von jeder verwendeten Charge wurde jeweils eine Eichkurve für den betreffenden Test aufgestellt. Dazu wurde jeweils ein Pool von ca. 5 bis 6 Kaninchenmischplasmen verwendet.
6. Die Euglobulinlyse-Zeit wurde nach den Angaben von MILSTONE (1941) bestimmt.
Im Hinblick auf die zu erwartende Fibrinolysehemmung durch Trasylol wurde eine Lyse dann registriert, wenn sie vor Ablauf von drei Stunden einsetzte. Dauerte es bis zum Beginn der Lyse länger als drei Stunden, dann wurde "nicht verkürzt" registriert.
7. Die Thrombelastographie wurde mit dem Thrombelastographen der Firma Hellige, Modell 2601 D, nach HARTERT (1948) durchgeführt.
8. Histologische Untersuchungen:
Unmittelbar nach dem Tod wurden die Versuchstiere seziiert. Nach makroskopischer Befundung wurden Organproben entnommen und in gepuffertem Formalin (Lily) fixiert.

Entnommen wurden:

aus der Lunge mindestens zwei Proben von verschiedenen Lungenlappen,

beide Nieren,

aus der Leber mindestens zwei Proben aus verschiedenen Leberlappen

sowie ein Teil des Duodenums.

Untersucht wurden später histologische Schnitte dieser Organe, die stets mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) gefärbt wurden.

Auch die Bestsche Karminfärbung wurde vorgenommen.

Die histologischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. D. Hey, Med. Universitätsklinik Gießen, durchgeführt.

9. Bestimmung des relativen Feuchtigkeitsgehaltes der Organe:

Durch die Messung des Feuchtgewichtes von Leber, Niere und Muskulatur sowie die Bestimmung des Trockengewichtes durch Trocknung bis zur Gewichtskonstanz im Brutschrank konnte auf den relativen Wassergehalt der Organe geschlossen werden.

10. Statistische Methoden:

Zur statistischen Sicherung wurden die Standardabweichungen berechnet und der t-Test durchgeführt.

Zur Sicherung der Todesraten wurde der Vier-Felder-test nach FISHER und YATES verwendet.

IV. SCHOCKMODELL

Das Schockmodell des Verbrühungsschocks in der hier angewandten Form lehnt sich weitgehend an schon vorhandene Vorbilder an (26, 27).

Wesentlich beim Verbrühungsschock ist eine möglichst gleichmäßige und intensive Verbrühung, um das Vollbild der Verbrühungskrankheit zu erreichen.

Vor der Verbrühung wurde den Tieren ein Leerblutwert abgenommen, anschließend erfolgte die Narkotisierung mit Nembutal in einer Konzentration von 0,3 bis 0,5 ml/kg. Dadurch wurden die Tiere weitgehend schmerzfrei gemacht, ohne daß Atmung und Kreislauf wesentlich beeinflusst waren.

Die Verbrühung selbst wurde so durchgeführt, daß die Tiere in 52° C heißes Wasser, dem ein Detergens zugesetzt war, bis zu den Schultern eingetaucht wurden. Um eine möglichst gleichmäßige Benetzung der Hautoberfläche zu erreichen (und um die thermische Läsion zu standardisieren), wurden die Tiere noch zusätzlich gebürstet.

Zehn Minuten danach betrug die Körpertemperatur der Kaninchen zwischen 44,1° und 44,9° C. Im Mittel war sie um 4,5° bis 4,9° C gegenüber dem Ausgangswert ge-

stiegen. Man erreichte damit Verbrennungen 1. und 2. Grades.

Frühere Untersuchungen des gleichen Modells hatten gezeigt, daß sich entscheidende Veränderungen im Gerin-
nungssystem beim Verbrühungsschock in den ersten 24
Stunden zutrugen; deshalb wurden als Beobachtungszeit-
raum die ersten 24 Stunden gewählt.

Bei der Behandlung von Verbrühungen ist es wichtig,
den Volumen- und Elektrolytverlust auszugleichen (26,
33). Deshalb wurde bei jedem Versuchsansatz in den
ersten 10 Stunden je 30 ml Ringerlösung und pro 100 ml
3 mval K^+ -Lactat infundiert; anschließend wurde diese
Menge für die restlichen 14 Stunden auf 1/10 reduziert.
Die weiteren Blutentnahmen erfolgten direkt nach der
Verbrühung sowie 1, 3, 7 und 24 Stunden danach. Es
wurden jeweils ca. 5 ml Blut entnommen, die durch eine
zusätzliche Gabe von Ringerlösung wieder ausgeglichen
wurden.

Der zentralvenöse Blut-pH-Wert wurde zusätzlich zu
den oben erwähnten Zeiten noch 5 und 10 Stunden nach
der Verbrühung ermittelt.

Damit wurde die kritische Grenze für die Blutentnahme
nicht erreicht, die beim Kaninchen bei ca. 30 ml/kg
liegt, wenn das entnommene Blutvolumen nicht durch
Ringerlösung ersetzt wird.

V. ERGEBNISSE

Versuchsreihe A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne ----- Verbrühungsschock -----

Als Vergleichsansatz wurde eine Versuchsreihe gewählt, in der die Tiere initial 4000 KIE/2,5 kg Trasylol erhielten und anschließend stündlich $1/4$ der Initialdosis bis zum Versuchsende. Diese Dosis entspricht umgerechnet auf einen 70 kg schweren Menschen einer initialen Gabe von ca. 100.000 KIE und weiterhin 25.000 KIE/h.

Danach wurden die Tiere mit Nembutal narkotisiert. Zehn Minuten nach der Narkose wurden 5 ml Blut entnommen; weitere Entnahmen erfolgten 1, 3, 7 und 24 Stunden danach.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Im Verlauf des Versuches kam es zu einem gleichmäßigen Abfall des Hämoglobingehaltes, am Ende des Versuches war der Hb-Wert auf 80 % des Ausgangswertes gesunken. (Abb. 1)

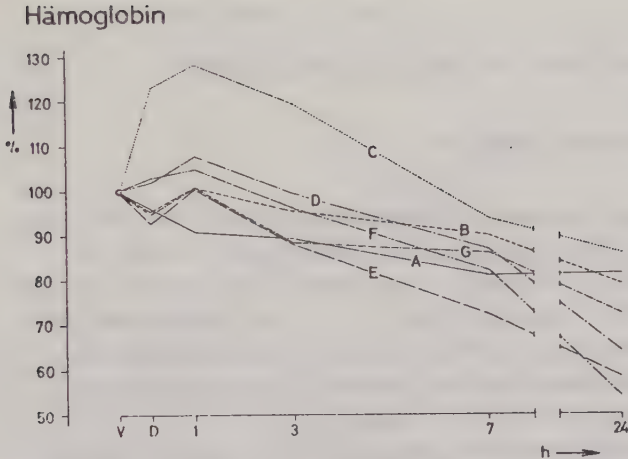


Abb. 1: Das Verhalten des Hämoglobinspiegels im Verlauf der verschiedenen Versuchsreihen:

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung
- Kurve E: Infusionstherapie mit Trasylol und Heparin 30 Minuten vor der Verbrühung
- Kurve F: Infusionstherapie mit Heparin und EACN 30 Minuten vor der Verbrühung
- Kurve G: Verbrühungsschock mit Infusionstherapie

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.1. Thrombelastogramm

Die r-Zeit zeigte im Thrombelastogramm praktisch keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. (Abb. 2)

Die k-Zeit verlängerte sich gegen Versuchsende geringfügig. Bei einem Tier kam es zu einer deutlichen Verschmälerung der Maximal-Amplitude und zu einer deutlichen Verlängerung der r-Zeit. Die k-Zeit konnte nicht bestimmt werden. (Abb. 3)

Die maximal erreichte Amplitude (m_e) nahm im Verlauf des Versuches leicht ab. (Abb. 4)

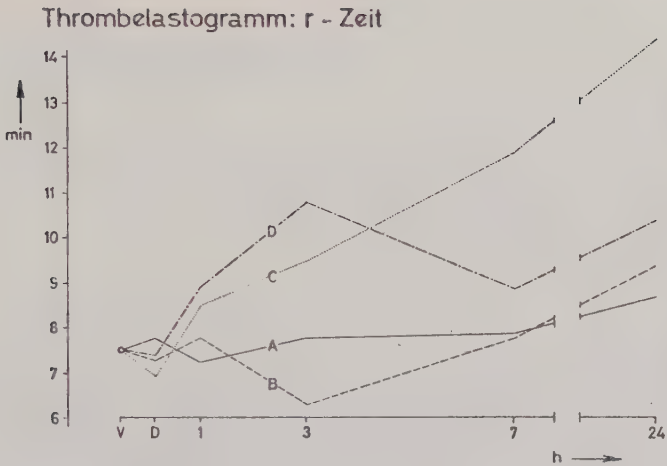


Abb. 2: Thrombelastogramm
Zusammenfassung der r-Zeiten

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

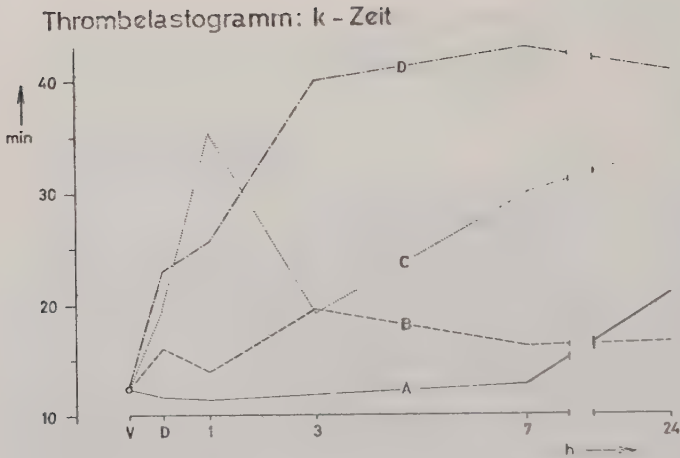


Abb. 3: Thrombelastogramm
Zusammenfassung der k-Zeiten

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

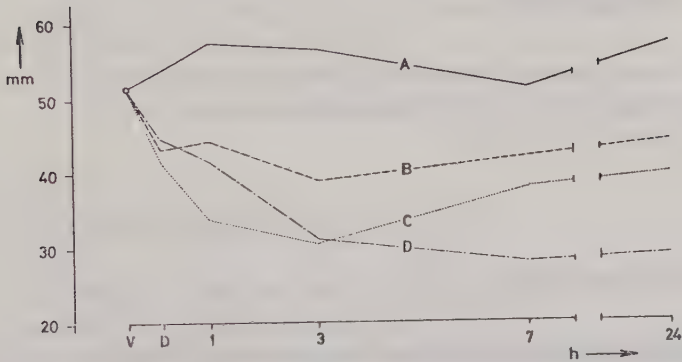
TEG: Maximalamplitude (m_c)

Abb. 4: Thrombelastogramm
Verhalten der Maximalamplitude (m_c)

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

2.2. Thrombocytenzahl

Die Thrombocytenzahl sank während der Versuchsdauer kontinuierlich bis auf 76 % des Ausgangswertes ab.

(Abb. 9)

2.3. Fibrinogenspiegel

Der Fibrinogenspiegel schwankte während des Versuches nur schwach um den Ausgangswert. Lediglich der 24-Stunden-Wert lag mit 107,67 % leicht über dem Ausgangswert.

(Abb. 10)

2.4. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Ausgangswert und Verlaufswerte unterscheiden sich praktisch nicht. (Abb. 13)

2.5. Quick-Test

Der Quick-Test spiegelt global die Aktivität der Faktoren II, VII, IX und X wider.

Nach anfänglicher Aktivitätssteigerung folgte bis zur dritten Stunde nach der Verbrühung ein etwa gleichgro-

ßer Aktivitätsverlust, der als Kompensation der anfänglich überschießenden Aktivität gesehen werden kann. Bis zum Versuchsende waren diese Schwankungen ausgeglichen, und die Höhe des Ausgangswertes wurde wieder erreicht. (Abb. 15)

2.6. Aktivität der Faktoren II und V

Die Aktivität des Faktors II fiel im Verlauf des Versuches um ca. 25 % ab. (Abb. 16)

In gleicher Weise reagierte der Faktor V, seine Aktivität lag zu Versuchsende um 30 % unter der des Ausgangswertes. (Abb. 17)

3. Auswirkungen auf das fibrinolytische System

3.1. Euglobulinlyse-Zeit

Die Euglobulinlyse-Zeit als Maß für die fibrinolytische Aktivität war in keinem Fall verkürzt.

3.2. Thrombinzeit

Gegenüber dem Ausgangswert wurde auch die Thrombinzeit ab der dritten Stunde deutlich länger. Diese Veränderung war bis zum Ende des Versuches nicht wieder ausgeglichen. ($P \leq 0,01$) (Abb. 14)

4. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Der pH-Wert fiel nach der Narkotisierung nur leicht ab. Dieser Abfall war bis zur fünften Stunde danach wieder ausgeglichen. (Abb. 20)

5. Histologische Untersuchungen

Die histologischen Untersuchungen wurden nach folgenden Kriterien vorgenommen:

L u n g e

Stadium I wurde folgendes histologische Bild genannt:

Die Alveolardeckzellen schwellen an und konnten Material einlagern, das bei der PAS-Färbung angefärbt wurde. Teilweise schilferten die Alveolardeckzellen ab, ähnlich wie bei einem Desquamativkatarrh, und lagen dann frei in Alveolen und Bronchiolen.

Stadium I entsprach einer oedematösen Verbreiterung der Alveolarsepten, oft verbunden mit einer ausgeprägten Hyperämie der Kapillaren und Venolen. Häufig waren hier erythrocytenhaltige Thromben nachweisbar. Gleichzeitig fanden sich zusätzlich noch gelegentlich Blutungen in Alveolen und in das Interstitium bzw. ein fibrinreiches Oedem in den Alveolen.

Die Verbreiterung der Alveolarsepten wurde durch eine Infiltration von Zellen mit relativ großem Kern, die monocytoiden Charakter aufwiesen, verstärkt.

Als Stadium II wurde folgendes histologische Bild bezeichnet:

Verstärkte Infiltration der genannten mesenchymalen Zellen in die Alveolarsepten sowie der Nachweis dissimulierter kleiner atelektatischer Bezirke. Bereits in Stadium I genannte Veränderungen bestanden fort. Makroskopisch erschien das Organ verfestigt.

Stadium III war durch folgendes histologische Bild gekennzeichnet:

Auftreten größerer atelektatischer Bezirke, deutliche Verbreiterung der Alveolarsepten durch Oedem und Infiltration. Sehr oft wurde das Vorkommen von polymorphkernigen Leucocyten in den Septen, perivaskulären Lymphspalten, Kapillaren und kleinen Venolen beobachtet.

Dies konnte in lockerer Form, aber auch in dichtgepackten Infiltratansammlungen der Fall sein.

Auch in diesen Stadien fanden sich häufig Oedeme und fibrinreiches Exsudat in den Alveolen.

Die Lungenarterienwände konnten aufgelockert sein. Spalt- und Lückenbildung im Bereich der Media so wie das Auftreten von Erythrocyten und Granulocyten konnten häufiger bei insgesamt fortgeschrittenen Veränderungen beobachtet werden.

Gleichzeitig waren die perivaskulären Lymphspalten deutlich erweitert.

(Abb. 5 bis 8)

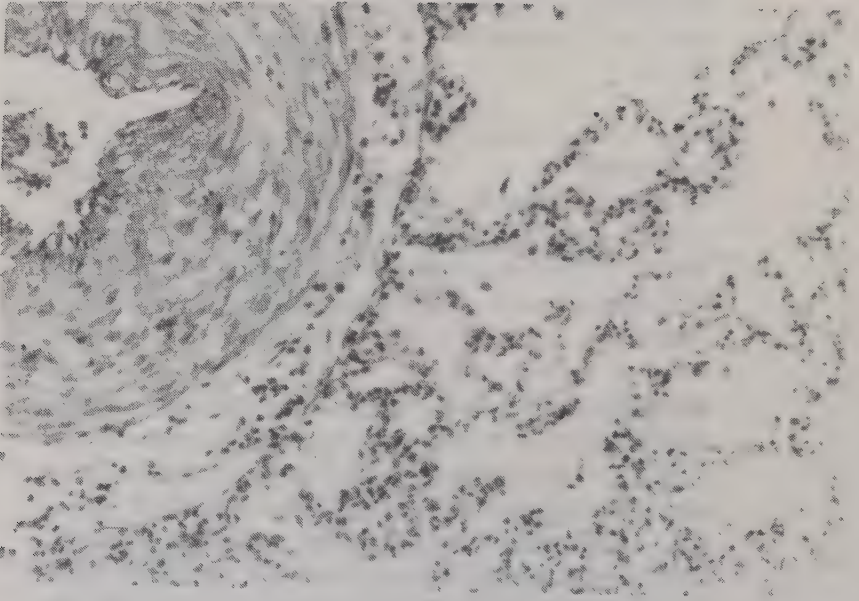


Abb. 5: Lunge

Oedematöse und histiocytäre Verbreiterung
der Alveolarsepten. Deutliche Schwellung
der Alveolardeckzellen, Abschilfern der
Alveolardeckzellen.

Schocklunge Stadium I

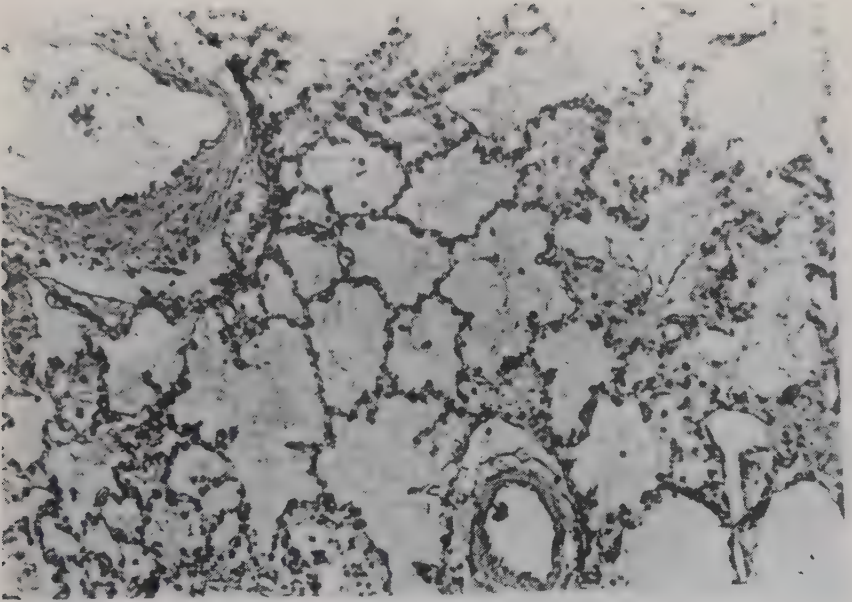


Abb. 6: Lunge

Leichte Verbreiterung der Alveolarsepten offensichtlich durch Oedem, netzförmige Fibrinstrukturen in den Alveolen. Schwellung der Alveolardeckzellen und Abschlüpfen der Alveolardeckzellen in den Alveolarraum.

Stadium I der Schocklunge

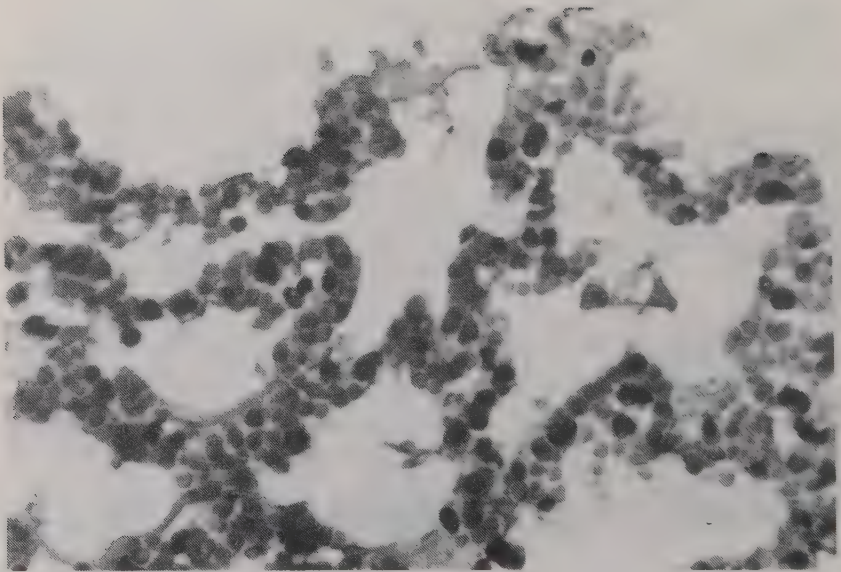


Abb. 7: Lunge

Stadium II der Lungenveränderung. Ausgeprägte Verbreiterung der Alveolarsepten durch Oedem und monocytoide Zellen, Schwellung der Alveolardeckzellen, Desquamation in den Alveolarraum. Auflagerung feiner Fibrinfilme auf die Alveolarwände. Bildung umschriebener Atelektasen.

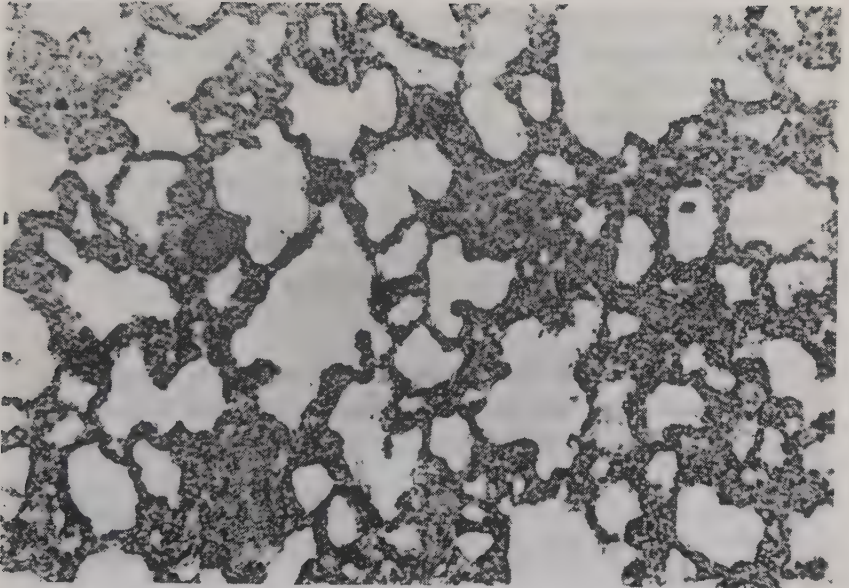


Abb. 8: Lunge

Ausgeprägte Infiltration mit monocytoiden Zellen der Alveolarsepten, daneben oedematöse Verbreiterung der Septen, Schwellung der Alveolardeckzellen, Fibrinauflagerungen auf den Alveolarwänden, deutliche Atelektasenbildung.

Stadium III der Schocklunge

N i e r e

Kriterien der Klassifizierung der histologischen Untersuchung der Niere waren Veränderungen im glomerulären und tubulären Bereich.

Im glomerulären Bereich waren es Thromben in den Kapillarschlingen, bestehend aus Fibrin oder erythrocytenreichen Thromben.

Im tubulären Bereich waren es Nekrosen der Tubuluszellen, vereinzelt, in Gruppen oder flächenhaft.

(Abb. 11)

L e b e r

Die histologische Untersuchung der Leber umfaßte die Klassifizierung der Zellveränderungen und des Sinusoidzustandes. Zusätzlich wurden die Gefäße auf Thrombosierungen untersucht.

Im einzelnen wurden die Zellveränderungen unterteilt in Einzelzellnekrosen, Gruppenzellnekrosen und flächige Nekrosen.

Einzelzellnekrosen traten meist initial in der Intermediärzone zwischen Glissonschem Dreieck und Zentralvene auf.

Gruppenzellnekrosen entstanden konfluierend aus Einzelzellnekrosen. Sie konnten aber auch im Parenchym in der Nachbarschaft von thrombotisch verschlossenen Pfortaderästen auftreten. Dann waren sie mehr oder minder scharf abgegrenzt.

Flächige Nekrosen entstanden an gleicher Stelle wie die Einzelzellnekrosen, das Zustandekommen schien dabei von der Dauer des Schockzustandes abhängig zu sein.

Die Sinusoide wurden hinsichtlich ihres Zustandes und ihres Inhaltes beurteilt. Häufig konnten darin erythrocyten- bzw. fibrinreiche Thromben nachgewiesen werden.

D a r m

Die histologische Untersuchung des Duodenums erstreckte sich auf die Kriterien Thromben und Nekrosen in der Darmschleimhaut.

Thromben fanden sich in der Regel in der Nachbarschaft von Nekrosen des Epithels.

5.1. Lunge

Im histologischen Bild traten deutliche Lungenveränderungen auf. Entsprechend dem oben erläuterten Schema herrschte das Stadium I - II vor.

In fünf Fällen kam es zum Anschwellen und Speichern der Alveolardeckzellen, die dann z. T. abgeschildert in den Alveolen zu finden waren. In einem Fall kam es zu ausgedehnten Atelektasen der Alveolen.

In den Alveolen fanden sich nur einmal ausgeprägte erythrocytäre Extravasate. Fibrinnetze traten nur in zwei Fällen in unterschiedlicher Stärke auf.

Die Wände der Pulmonalarterienäste zeigten nur geringgradige Veränderungen.

Das periarterielle Oedem war nur mäßig ausgeprägt.

In zwei Fällen sah man größere Ansammlungen leucocytärer Infiltrate periarteriell gelegen.

Erythrocytenreiche Thromben in Kapillaren und Venolen fanden sich bei sechs von sieben Tieren, insgesamt waren die Thromben jedoch nur vereinzelt im Strombett der Lunge nachweisbar.

5.2. Niere

Die histologischen Untersuchungen der Niere ergaben in keinem Fall deutliche pathologische Veränderungen. Lediglich in drei von sieben Fällen waren die Tubuli etwas erweitert.

5.3. Leber

Histologische Veränderungen traten nur bei zwei Tieren deutlich hervor. Dabei handelte es sich um größere flächenhafte Nekrosen, die meist zentral gelegen waren. Die Sinusoide waren frei von Thromben. Insgesamt waren die histologischen Leberveränderungen aber gering ausgeprägt.

5.4. Darm

Am Darm fanden sich bei der histologischen Untersuchung keine auffälligen pathologischen Befunde.

5.5. Relative Feuchtgewichte

Die Untersuchung der relativen Feuchtgewichte erbrachte keinen Hinweis für eine vermehrte Wassereinlagerung. Ein signifikanter Unterschied zu den lediglich mit Infusionslösung verbrühten Tieren (Serie 6) konnte nicht verifiziert werden.

Versuchsreihe B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe -----

In dieser Versuchsreihe wurden den Tieren 30 Minuten vor der Einleitung des Schockgeschehens 4000 KIE Trasylol pro 2,5 kg gegeben. Gleichzeitig erfolgte der Beginn der Infusionstherapie. Die Verbrühung wurde dann gemäß dem oben angeführten Schockmodell durchgeführt.

Acht von insgesamt neun Tieren überlebten. Mindestens vier Tiere befanden sich jedoch bei Beendigung der Versuchsdauer ebenfalls in einem Zustand, der Zweifel an einem längeren Überleben aufkommen ließ. Da das Ziel des Experimentes jedoch nur die Beobachtung der initialen Schockphase über die ersten 24 Stunden vorsah, wurde von einer darüber hinausgehenden Beobachtung der Tiere abgesehen.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Der Hämoglobingehalt erfuhr insgesamt nur eine mäßige Veränderung. Nach geringem Abfall direkt nach Verbrühung wurde der Ausgangswert eine Stunde nach der Verbrühung sogar leicht übertroffen. Danach war ein gleichmäßiger Abfall bis zu Versuchsende festzustellen. Der Endwert betrug noch 79 % des Ausgangswertes. (Abb. 1)

Das verstorbene Tier zeigte keinen vom Kollektiv abweichenden Verlauf des Hämoglobingehaltes bis zum Tod. Von dem Vergleichsansatz der nichtverbrühten Tiere unterschied sich lediglich der Ein-Stunden-Wert signifikant. ($P \leq 0,05$)

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.1. Thrombelastogramm

Die r-Zeit erfuhr bis zur dritten Stunde nach der Verbrühung eine leichte Verkürzung. Bis zum Ende verlängerte sie sich jedoch wieder und übertraf den Ausgangswert schließlich um 25 %. (Abb. 2)

Die k-Zeit war sofort nach der Verbrühung verlängert. Am ausgeprägtesten war dabei der Drei-Stunden-Wert. Aber auch der Endwert lag um 33,3 % über dem Ausgangswert. (Abb. 3)

Die Maximalamplitude (m_e) als Maß für die Thrombusfestigkeit war gegenüber dem Leerwert sofort nach Verbrühung deutlich verschmälert. Sie erreichte zu keiner Zeit den Ausgangswert. (Abb. 4) Einmal konnte wegen der extremen Verschmälerung der k-Wert nicht bestimmt werden.

Von der Kontrollreihe unterschieden sich die Werte der Initialphase (0, 1, 3) signifikant. ($P \leq 0,01$)

2.2. Thrombocytenzahl

Unmittelbar nach Verbrühung der Tiere kam es zu einem deutlichen Abfall der Thrombocytenzahl. Auch anschließend verminderte sich die Zahl der Thrombocyten kontinuierlich bis zum Ende des Versuches auf 61,9 % des Ausgangswertes. Die Werte des gestorbenen Tieres entsprachen dabei denen der übrigen Versuchstiere.

Die Veränderung der Thrombocytenzahl entspricht damit dem Verhalten des Hämoglobinspiegels.

Gegenüber der Kontrollreihe verhalten sich insbesondere die anfänglichen Werte signifikant. Aber auch der Endwert unterscheidet sich noch deutlich von dem der Kontrollreihe. (Abb. 9)

Thrombocyten

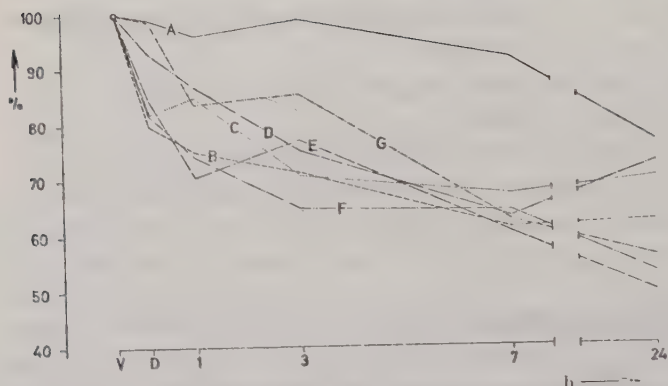


Abb. 9: Ergebnisse der Thrombocytenzählung

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrührungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrührung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrührung
- Kurve E: Infusionstherapie mit Trasylol und Heparin 30 Minuten vor der Verbrührung
- Kurve F: Infusionstherapie mit Heparin und EACN 30 Minuten vor der Verbrührung
- Kurve G: Verbrührungsschock mit Infusionstherapie

2.3. Fibrinogenspiegel

Die Folgen der Verbrühung lassen sich besonders deutlich am Fibrinogenspiegel ablesen. Gleich nach der Verbrennung erfolgte ein Abfall, der sich bis zur dritten Stunde nach Versuchsbeginn noch verstärkte. Im Verlauf der folgenden Stunden stieg der Fibrinogenspiegel wieder leicht an, um dann in einer überschießenden Reaktion bis zum Versuchsende den Ausgangswert um 16 % zu übertreffen.

Allerdings war dieser Effekt in schwächerer Form auch bei den nichtverbrühten Tieren festzustellen.

Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollreihe trat bei dem Abfall drei Stunden nach Versuchsbeginn hervor.

Das verstorbene Tier zeigte im Vergleich mit dem Kollektiv keine unterschiedlichen Werte. (Abb. 10)

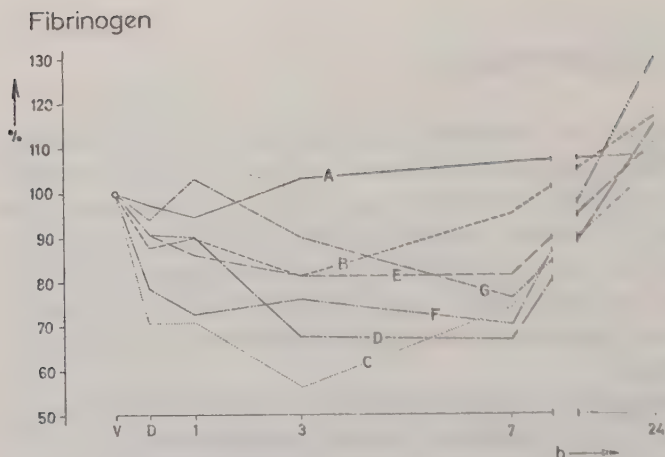


Abb. 10: Verhalten der Fibrinogenspiegel

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung
- Kurve E: Infusionstherapie mit Trasylol und Heparin 30 Minuten vor der Verbrühung
- Kurve F: Infusionstherapie mit Heparin und EACN 30 Minuten vor der Verbrühung
- Kurve G: Verbrühungsschock mit Infusionstherapie

2.4. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Gegenüber dem Leerwert verlängerte sich die Thromboplastinzeit schon eine Stunde nach der Verbrühung deutlich. Im Vergleich zu der Kontrollreihe waren von derselben Zeit an die Unterschiede signifikant verlängert. Gegenüber dem Ausgangswert war der Endwert um 60 % verlängert. (Abb. 13)

2.5. Quick-Test

Der Quick-Test zeigte ebenfalls deutlich die Auswirkungen der Verbrühung auf die intravasalen Gerinnungsvorgänge. Besonders stark zeigte sich dies am Abfall des Drei-Stunden- und Sieben-Stunden-Wertes. Allerdings zeigten die meisten Tiere bis zum Versuchsende wieder eine deutliche Aktivitätssteigerung. (Abb. 15)

2.6. Aktivität der Faktoren II und V

Im Verlauf des Versuchs kam es zu einem sehr deutlichen Abfall der Aktivität des Faktors II im Plasma. Im Gegensatz zum überlebenden Kollektiv fiel der Wert bei dem verstorbenen Tier kontinuierlich weiter ab. Bei den überlebenden Tieren kam es gegen Ende des Ver-

suchs zu einem Wiederanstieg der Faktoraktivität, der fast den Ausgangswert wieder erreichte. (Abb. 16)
Im Gegensatz dazu sank die Faktor V-Aktivität im Plasma beständig bis zum Versuchsende auf 42,8 % des Ausgangswertes ab. (Abb. 17)

3. Auswirkungen auf das fibrinolytische System

3.1. Euglobulinlyse-Zeit

Die Euglobulinlyse-Zeit war in keinem Fall verkürzt.

3.2. Thrombinzeit

Die Thrombinzeit war sofort nach der Verbrüfung verkürzt. Während des Versuchs blieb sie praktisch konstant. Gegenüber der Kontrollreihe war die Verkürzung signifikant. (Abb. 14)

4. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Der pH-Wert stieg direkt nach der Verbrennung unwesentlich an, um dann sehr rasch bis zur dritten Stunde abzusinken. Er betrug im Mittel 7,26 und verblieb auf diesem Stand bis zur fünften Stunde nach der Verbrüfung. Lediglich das während der Versuchsdauer verstor-

bene Tier fiel mit dem pH-Wert weiter ab und erreichte fünf Stunden nach Verbrühung seinen niedrigsten Wert mit 7,17, der sich anschließend aber wieder leicht erhöhte. Der pH-Wert betrug zehn Stunden nach der Verbrühung wieder 7,24. Damit lag er aber immer noch unter dem der anderen Versuchstiere.

Der pH-Wert der übrigen Tiere erreichte den Ausgangswert während der Versuchsdauer nicht wieder. Nach einem stetigen Anstieg bis zur zehnten Stunde nach der Verbrühung erreichte er zum Versuchsende allgemein Werte, die noch unter denen der dritten und fünften Stunde nach der Verbrühung lagen. (Abb. 20)

Ab der dritten Stunde nach Verbrühung unterschieden sich die pH-Werte von den Werten der nicht verbrühten Vergleichstiere signifikant. ($P \leq 0,01$)

5. Histologische Untersuchungen

5.1. Lunge

Die Lungenveränderungen waren im histologischen Bild mittelgradig und dem Stadium I - II zuzuordnen. Im einzelnen wurden bei allen Tieren geschwollene, speichernde und abschlirfernde Alveolardeckzellen gefunden. Die Ausprägung bei den einzelnen Versuchstieren unterschied sich nur wenig.

Der Inhalt der Alveolen war uneinheitlich. In einem Fall fanden sich spärlich Fibrinnetze, in zwei Fällen kam es zu Plasma- und Blutansammlungen in den Alveolen.

In acht von neun Fällen traten leichte Veränderungen im Bereich der Wände der Pulmonalarterienäste auf. Das periarterielle Oedem war stets vorhanden. Die unterschiedliche Ausprägung korrelierte mit den übrigen Befunden. In fünf von neun Fällen sah man deutliche leucocytäre Infiltrate im periarteriellen Raum. In Venolen und Kapillaren waren stets erythrocytenreiche Thromben nachweisbar. Bei nahezu der Hälfte der Tiere war die Ausprägung dieses Zustandes mittelschwer.

5.2. Niere

Die Nierenschädigungen waren insgesamt recht unterschiedlich. In zwei Fällen fehlten pathologische Veränderungen.

Zweimal war das Vollbild der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion ausgebildet. Bei weiteren fünf Kaninchen waren glomeruläre Thromben nachweisbar. Insgesamt waren jedoch nie mehr als 15 % der Glomerula befallen.

Bei den gleichen Tieren konnten gleichzeitig tubuläre Einzelzellnekrosen nachgewiesen werden, deren Anteil jedoch unter 1 % des Gesamtparenchyms lag.

(Abb. 11 und 12)

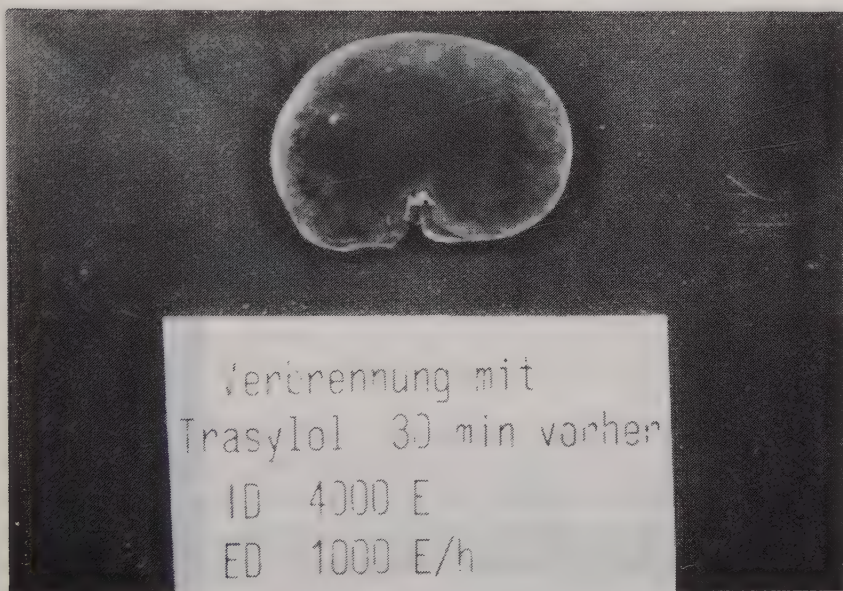


Abb. 11: Niere

Vollbild der Sanarelli-Schwartzman-Reaktion.
Trasylol 30 Minuten vor Verbrühung

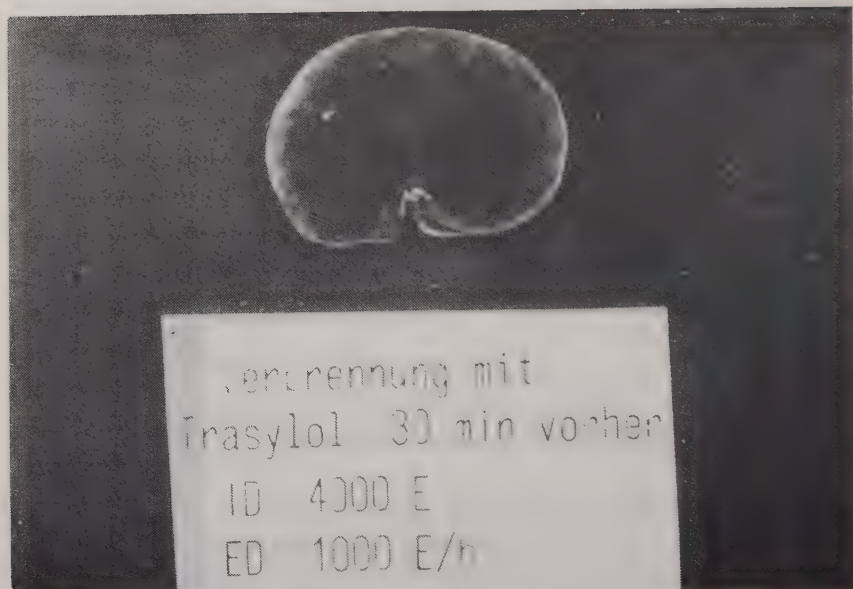


Abb. 12: Niere

Vollbild der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion.
Trasylol 30 Minuten vor Verbrühung

5.3. Leber

Die histologischen Veränderungen der Leber waren deutlich. Bei allen Tieren kam es zur Ausbildung von Einzelzellnekrosen, die in drei von neun Fällen besonders deutlich hervortraten.

Thromben waren stets in den Sinusoiden nachweisbar, in vier von neun Fällen war dieser Befund besonders ausgeprägt.

5.4. Darm

Bei drei untersuchten Tieren waren keine auffälligen pathologischen Befunde zu registrieren.

Bei drei weiteren Tieren waren Thromben in den Kapillaren der Darmschleimhaut in diskreter Anzahl feststellbar. Dabei hatte dieser Befund in einem Fall eine kleinere Nekrose der Duodenalschleimhaut zur Folge. Bei einem Tier fanden sich reichlich Thromben in den Schleimhautkapillaren. Die Schleimhautnekrosen entsprachen in ihrer Ausprägung diesem Befund. Besonders starke Ausbildung von Schleimhautnekrosen, die über 50 % des untersuchten Gewebematerials einnahmen, waren bei einem weiteren Kaninchen zu registrieren.

5.5. Relative Feuchtgewichte

Die Untersuchung der relativen Feuchtgewichte erbrachte keinen Hinweis auf eine vermehrte Wassereinlagerung. Ein signifikanter Unterschied zu den nicht verbrühten Kontrolltieren konnte nicht verifiziert werden.

Versuchsreihe C: Infusionstherapie mit Trasylol,
Beginn 30 Minuten nach Verbrüfung

Normalerweise wird eine Verbrüfungstherapie natürlich erst nach Eintreten des initialen Ereignisses einsetzen können. Im Bemühen um realitätsbezogene Versuchsbedingungen war deshalb unbedingt ein Versuchsansatz durchzuführen, bei dem möglichst schnell nach der Verbrüfung mit der Therapie begonnen wurde.

Auch in dieser Reihe wurde mit der Infusionstherapie 30 Minuten vor Verbrüfung begonnen. 30 Minuten nach der Verbrüfung erhielten die Tiere dann die initiale Trasyloldosis von 4000 KIE/2,5 kg und anschließend stündlich ein Viertel der Initialdosis. Der weitere Ablauf erfolgte gemäß dem oben angeführten Schockmodell.

Vier Tiere starben schon in der Initialphase innerhalb der ersten vier Stunden. Das fünfte Tier starb erst zu Versuchsende.

Verglichen mit der prophylaktischen Trasylol-Gabe schnitt diese Versuchsreihe damit eindeutig schlechter ab.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Der Hämoglobingehalt erfuhr sofort nach der Verbrühung einen steilen Anstieg, der sein Maximum drei Stunden danach erreichte. Die verstorbenen Tiere traten dabei aus dem Kollektiv nicht hervor.

Dieser initialen Hämokonzentration folgte eine kontinuierliche Abnahme, so daß bei Versuchsende der Ausgangswert deutlich unterschritten wurde. (Abb. 1)
Dieser Verlauf zeigte sich auch in der Signifikanz des Ein- und des 24-Stunden-Wertes im Vergleich mit der Kontrollreihe. ($P \leq 0,01$)

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.1. Thrombelastogramm

Die r-Zeit war nur initial verkürzt. Anschließend wurde sie zunehmend länger und übertraf den Ausgangswert final um annähernd 100 %. Das Kollektiv zeigte dabei ein einheitliches Verhalten. (Abb. 2)

Die k-Zeit nahm nach der Verbrühung beträchtlich zu und betrug nach einer Stunde im Schnitt 35 Minuten und lag

auch zum Zeitpunkt des 24-Stunden-Wertes im gleichen Bereich. (Abb. 3)

Sie unterschied sich damit sehr deutlich von der Kontrollreihe.

Die Maximalamplitude (m_e) fiel bis zum Drei-Stunden-Wert kontinuierlich von initial 51,3 auf 30,8 ab. Am Ende des Versuches war m_e wieder 40 mm breit.

In drei Fällen war deshalb der k-Wert nicht zu ermitteln. Dabei handelte es sich jedesmal um später verstorbene Tiere. (Abb. 4)

Bis zum Sieben-Stunden-Wert bestand Signifikanz zur Kontrollreihe ($P \leq 0,01$).

2.2. Thrombocytenzahl

Die Anzahl der Thrombocyten wurde sofort nach der Verbrühung stark vermindert. Bis zu Versuchsende erfolgte dann eine kontinuierliche Verminderung der Thrombocytenzahl.

Dieses Verhalten war bei verstorbenen und überlebenden Tieren gleichermaßen festzustellen.

Verglichen mit der Kontrollreihe unterschieden sich nur die Endwerte nicht voneinander. (Abb. 9)

Dagegen unterschieden sich die Werte der Mittelphase zwischen drei und sieben Stunden nach Verbrühung signifikant von den Tieren ohne Verbrühung. ($P \leq 0,01$)

2.3. Fibrinogenspiegel

Innerhalb des Kollektivs zeigten sowohl verstorbene als auch überlebende Tiere das gleiche Verhalten.

Initial kam es zu einem steilen Abfall des Fibrinogenspiegels, der sich sogar noch bis zum Drei-Stunden-Wert verstärkte. Im weiteren Verlauf stieg der Fibrinogenspiegel wieder an und erreichte zu Versuchsende einen Wert, der den Leerwert deutlich mit 18,5 % übertraf. Dieses Verhalten war auch schon bei der Versuchsreihe B und angedeutet auch bei der Reihe A zu beobachten.

(Abb. 10)

Für die Anfangswerte ergaben sich bis zur dritten Stunde nach Verbrühung signifikante Unterschiede zur Kontrollreihe. ($P \leq 0,01 - 0,05$)

2.4. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die schon im Thrombelastogramm zum Ausdruck gekommene starke Beeinträchtigung der Gerinnung spiegelt sich auch im Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit wider.

Sofort nach Verbrühung verlängerte sich die Thromboplastinzeit (PTT) auf im Mittel 41,2 sec und erreichte eine Stunde später mit 59,7 sec einen Wert, der nur noch vom Endwert nach 24 Stunden mit 61,8 sec übertroffen wurde. Durch die vorzeitig ausscheidenden Tiere streuten die Werte stark, so daß eine statistische Sicherung nur zwischen der ersten und siebenten Stunde möglich war ($P \leq 0,05 - 0,01$). (Abb. 13)

Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

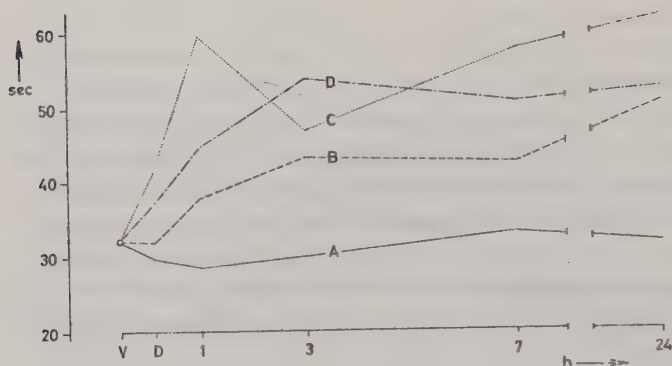


Abb. 13: Partielle Thromboplastinzeit (PTT)
Zusammenfassung der Ergebnisse

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

2.5. Quick-Test

Der Global-Test der Gerinnung reagierte auf die thermische Läsion mit einem Abfall um annähernd 30 %. Nach einer Stunde lag der Wert bei rund 50 %. Er stieg erst gegen Versuchsende wieder auf annähernd 73 % an. Die verstorbenen Tiere zeigten auch hier wieder eine stärkere Reaktion, die sich in eindeutig niedrigeren Werten dokumentierte. Eines der vier überlebenden Tiere zeigte allerdings noch bis zum Ende des Versuches einen zunehmenden Aktivitätsverlust. Dieses Tier verhielt sich auch in seinen übrigen Werten denen der verstorbenen Tiere ähnlich. Das Tier verstarb kurze Zeit nach Versuchsende spontan. (Abb. 15)

2.6. Aktivität der Faktoren II und V

Faktor II

Die Aktivität im Plasma nahm initial stark zu. Die verstorbenen Tiere zeigten eine besonders intensive Aktivitätssteigerung. Danach kam es zu einem steilen Abfall, der bei den verstorbenen Tieren besonders ausgeprägt zu beobachten war. Im Gegensatz dazu stieg die Aktivität bei den überlebenden Tieren nach 24 Stunden wieder an. (Abb. 16)

Faktor V

Die Faktor V-Aktivität im Plasma nahm sofort nach der Verbrühung kontinuierlich ab.

Der weitere Verlauf entsprach den Ergebnissen der Faktor II-Bestimmung.

Auch bei Faktor V zeigten die überlebenden Tiere am Ende einen Wiederanstieg der Aktivität im Plasma, der allerdings stärker als beim Faktor II ausfiel. (Abb. 17)

3. Auswirkungen auf das fibrinolytische System

3.1. Euglobulinlyse-Zeit

Eine Verkürzung der Euglobulinlyse-Zeit war bei den überlebenden Tieren nicht festzustellen.

Bei drei von fünf verstorbenen Tieren kam es allerdings zu teilweise recht deutlichen Verkürzungen.

3.2. Thrombinzeit

Parallel dazu war auch die Thrombinzeit bei allen verstorbenen Tieren verlängert.

Die überlebenden Tiere zeigten dagegen eine Verkürzung der Thrombinzeit, die sich nach 24 Stunden von der Kontrollreihe signifikant unterschied. (Abb. 14)

Thrombinzeit

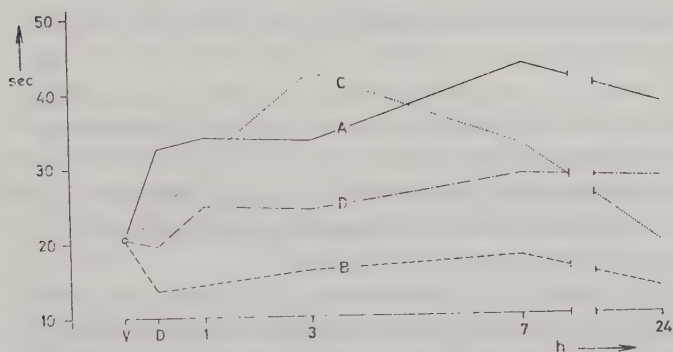


Abb. 14: Ergebnisse der Thrombinzeit-Bestimmung

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

4. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Direkt nach der Verbrühung fiel der pH-Wert steil ab. Der niedrigste Wert wurde im Mittel drei Stunden nach der Verbrühung gemessen.

Die verstorbenen Tiere lagen im Vergleich mit den übrigen allgemein bei niedrigerem pH-Wert. Ein Wert unter 7,2 wurde dabei nicht überlebt.

Die verstorbenen Tiere erreichten final Werte zwischen 7,04 und 6,75. Das erst in der Spätphase verstorbene Kaninchen konnte nach einem Tiefstwert von 7,025 drei Stunden nach Verbrühung zwar noch leicht auf 7,16 zehn Stunden nach Versuchsbeginn wieder ansteigen. Die überlebenden Tiere erreichten bis zu Versuchsende fast wieder den Ausgangswert. (Abb. 20)

Signifikanz gegenüber der Kontrollreihe der unverbrannten Tiere ergab sich zum Zeitpunkt 1, 3 und 7 Stunden nach Verbrühung. ($P \leq 0,05$)

5. Histologische Untersuchungen

5.1. Lunge

Von acht untersuchten Tieren waren sechs eindeutig dem Stadium I zuzuordnen.

In vier Fällen waren die Alveolarsepten nur mäßig verbreitert, in den übrigen vier Fällen war die Schwellung stärker.

Nur in einem Fall war es zu herdförmigen Blutungen in

den Alveolen gekommen. Gleichzeitig konnte dabei auch ein fibrinreiches Oedem beobachtet werden.

Bei sieben von acht Tieren waren deutliche Veränderungen an den Wänden der Pulmonalarterienäste nachweisbar.

Das periarterielle Oedem trat in allen Fällen auf. Erythrocytenreiche Thromben in Kapillaren und Venolen waren bei allen Tieren zu sehen. Insgesamt gesehen waren sie jedoch nur vereinzelt nachweisbar.

5.2. Niere

Zwei von acht untersuchten Tieren zeigten keine pathologischen Befunde. Bei einem weiteren Fall waren nur erweiterte Tubuli ohne sichere Nekrosen zu sehen. Bei drei Tieren waren glomeruläre Thromben in geringer Häufigkeit festzustellen, bei den übrigen waren sie in größerer Anzahl vorhanden.

Bei einem Kaninchen waren ausgeprägte Nierenrindennekrosen zu erkennen. Dieses Erscheinungsbild entsprach einer beginnenden Sanarelli-Shwartzman-Reaktion.

Bei den übrigen Tieren waren nur tubuläre Einzel- und Gruppenzellnekrosen feststellbar; das Ausmaß der Nekrosen lag unter 5 % des Gesamtparenchyms.

5.3. Leber

Die Leber zeigte bei sieben von acht Tieren deutliche Veränderungen.

Bei sechs Tieren waren Einzelzellnekrosen zu beobachten, bei zwei Tieren kam es zur Ausbildung von Gruppenzellnekrosen.

Bei vier Tieren waren teilweise erythrocytenreiche Thromben in erweiterten Sinusoiden nachweisbar.

5.4. Darm

Nur zwei Tiere zeigten eindeutige pathologische Befunde. Dabei kam es zur Ausbildung von größeren flächenhaften Nekrosen der Darmschleimhaut.

Thromben konnten in diesen Arealen nicht beobachtet werden.

5.5. Relative Feuchtgewichte

Gegenüber der unverbrühten Kontrollreihe war eine signifikante Gewichts Differenz, die auf vermehrte Wassereinklagerung schließen ließe, nicht feststellbar.

Versuchsreihe D: Infusionstherapie mit Trasylol
----- Beginn 120 Minuten nach Verbrühung -----

Im Sinne gleichgearteter Versuchsbedingungen wurde 30 Minuten vor der Verbrühung mit der Infusionstherapie angefangen. 120 Minuten nach der Verbrühung wurde mit der Trasylol-Therapie begonnen.

Eines der Tiere verstarb 25 Minuten nach der Initialdosis, ohne daß zuvor Anzeichen für eine gegenüber dem Kollektiv schlechtere Gesamtsituation vorhanden gewesen wären.

Von acht Versuchstieren starben insgesamt zwei vor Beendigung der Versuchsdauer.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Nach der Verbrühung stieg der Hämoglobingehalt leicht an. Nach dem Ein-Stunden-Wert fiel der Hb-Wert kontinuierlich ab. Der initiale Anstieg und der finale Abfall waren gegenüber der Kontrollserie signifikant. ($P \leq 0,05$)

Die verstorbenen Tiere zeigten innerhalb der Versuchsreihe keine deutlichen Unterschiede. (Abb. 1)

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.1. Thrombelastogramm

Die r-Zeit zeigte eine leichte Verlängerung über den gesamten Versuchsablauf. (Abb. 2)
 Der k-Wert war über die gesamte Versuchszeit deutlich verlängert. (Abb. 3) Infolge der deutlichen Verschmälerung der Maximalamplitude (m_e) konnte bei drei Tieren insgesamt sechsmal kein k-Wert bestimmt werden. (Abb. 4)
 Gegenüber dem Leerwert fällt die stark ausgeprägte Verlängerung auf, die schließlich mehr als das Dreifache betrug. Besonders ein verstorbenes Tier zeigte im Thrombelastogramm überaus deutliche Reaktionen.
 Die Werte unterschieden sich während der gesamten Versuchszeit signifikant. ($P \leq 0,05 - 0,01$)

2.2. Thrombocytenzahl

Es kam zu einem Abfall der Thrombocyten über die gesamte Versuchsdauer hinweg. Zu Ende des Versuches war ein leichter Anstieg zu erkennen. (Abb. 9)
 Die gestorbenen Tiere zeigten kein auffallendes Verhalten. Gegenüber der Kontrollreihe bestand keine Signifikanz.

2.3. Fibrinogenspiegel

Wie bei den anderen Serien waren auch hier die Folgen der Verbrühung auf das Gerinnungssystem besonders deutlich erkennbar.

Direkt nach dem initialen Ereignis war ein gleichmäßiger Abfall über drei Stunden bis auf 67 % zu verzeichnen. Der Fibrinogenspiegel verblieb bis zur siebenten Stunde in etwa auf diesem Niveau, um dann nach 24 Stunden sogar den Ausgangswert zu übertreffen.

Gegenüber der Kontrollreihe war ein deutlich unterschiedlicher Verlauf zu beobachten. Beim Drei-Stunden-Wert ergab sich Signifikanz zur Kontrollreihe. ($P \leq 0,01$) Die verstorbenen Tiere entsprachen in ihrem Verhalten den übrigen Tieren dieser Versuchsreihe. (Abb. 10)

2.4. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Nach Verbrühung verlängerte sich das PTT um ca. 14 Sekunden.

Im einzelnen zeigten drei Tiere direkt nach Verbrühung eine kurzzeitige Verkürzung. Später glichen sich diese Tiere dem Verhalten der anderen Tiere weitgehend an. (Abb. 13)

Zur Kontrollreihe bestand während des Versuchs Signifikanz. (D: $P \leq 0,05$, 1 - 24 h: $P \leq 0,01$)

2.5. Quick-Test

Die Tiere reagierten insgesamt sofort mit einem Aktivitätsverlust. Nach drei Stunden wurde der niedrigste Wert mit annähernd 50 % erreicht. Am Ende des Versuchs war dieser Abfall nur zum Teil wieder ausgeglichen.

Im einzelnen reagierten nur zwei Tiere sofort nach Verbrühung mit einem größeren Aktivitätsverlust zwischen 40 und 50 %. Zwei andere Kaninchen zeigten zur selben Zeit eine leichte Steigerung um 5 bis 20 %. Das bei allen überlebenden Tieren aufgetretene Rebound-Phänomen war in seiner Ausprägung sehr unterschiedlich. Während drei Tiere in einer überschießenden Reaktion den Ausgangswert übertrafen, blieb der Wert bei den übrigen deutlich unter dem Ausgangswert. Zur Kontrolle ergaben sich deutliche Unterschiede, die jedoch nicht signifikant waren.

(Abb. 15)

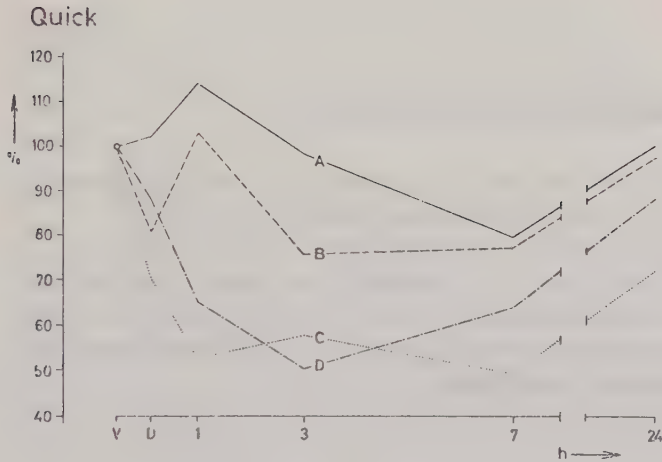


Abb. 15: Zusammenfassung der Ergebnisse des Quick-Testes

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

2.6. Aktivität der Faktoren II und V

Der Aktivitätsverlust der Faktoren II und V im Plasma erfolgte in der Initialphase gleichsinnig.

Gegen Ende des Versuches stieg der Faktor II wieder bis auf 80 % (Abb. 16), während der Faktor V zur selben Zeit den niedrigsten Wert mit 45 % erreichte (Abb. 17). Die verstorbenen Tiere zeigten gegenüber dem Kollektiv ausgeprägtere Reaktionen.

Faktor II

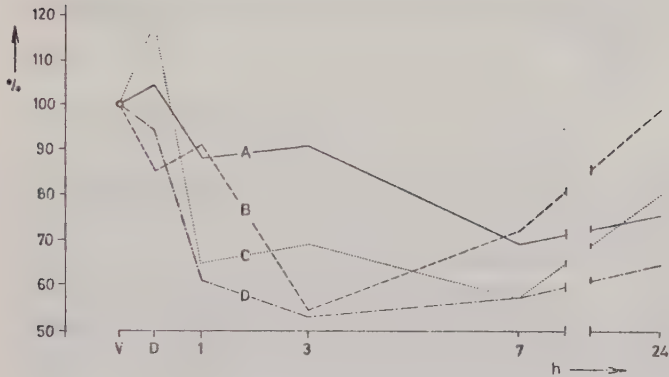


Abb. 16: Ergebnisse der Messung der Aktivität von Faktor II

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrührungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrührung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrührung

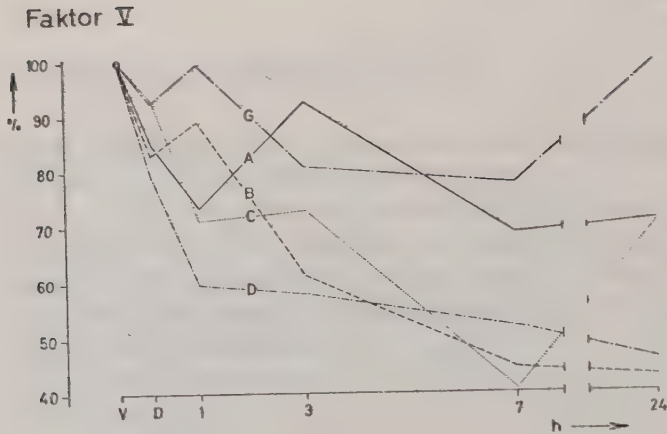


Abb. 17: Messung der Aktivität von Faktor V

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung
- Kurve G: Verbrühung mit Infusionstherapie

3. Auswirkungen auf das fibrinolytische System

3.1. Euglobulinlyse-Zeit

Die Euglobulinlyse-Zeit war bei insgesamt vier von acht Tieren leicht verkürzt. Die Verkürzung hielt bei diesen Tieren bis zum Drei-Stunden-Wert an und war erst nach sieben Stunden ausgeglichen. Eines der Tiere verstarb nach fünf Stunden 30 Minuten.

3.2. Thrombinzeit

Die Thrombinzeit verlängerte sich kontinuierlich bis zu Versuchsende. Fünf Tiere zeigten spontan nach der Verbrühung eine Verkürzung der Thrombinzeit. Diese Reaktion war jedoch nur kurzzeitig. (Abb. 14) Gegenüber der Kontrollreihe bestand über den gesamten Versuchszeitraum mit Ausnahme des Endwertes Signifikanz. ($P < 0,05 - 0,01$)

4. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Der zentralvenöse pH-Wert stieg nach Verbrennung zunächst an. Im weiteren Verlauf fiel er dann bis auf 7,28 nach fünf Stunden ab. Die gestorbenen Tiere

zeigten keine besondere Verhaltensweise. Am Ende des Versuches war ein deutlicher Wiederanstieg des pH-Wertes zu verzeichnen. (Abb. 20)

5. Histologische Untersuchungen

5.1. Lunge

Die Veränderungen waren allgemein deutlich und dem Stadium I - II zuzuordnen.

In vier Fällen war es zu Blutungen in die Alveolen gekommen.

Die Wände der Pulmonalarterienäste zeigten nur in drei Fällen keine pathologischen Veränderungen.

In weiteren vier Fällen war es zu leichten, in einem Fall zu mittelschweren Veränderungen mit Lockerung der Wandstruktur gekommen.

Das periarterielle Oedem entsprach weitgehend den Veränderungen der Pulmonalarterienäste.

Besonders bemerkenswert ist auch die bei dieser Versuchsreihe zu beobachtende Ansammlung leucocytärer Infiltrate im periarteriellen Interstitium, die einmal zusammen mit einer periarteriellen Blutung auftrat.

Bei allen Versuchstieren waren histologisch in Kapillaren und Venolen erythrocytenreiche Thromben in geringer bis deutlicher Ausprägung festzustellen.

5.2. Niere

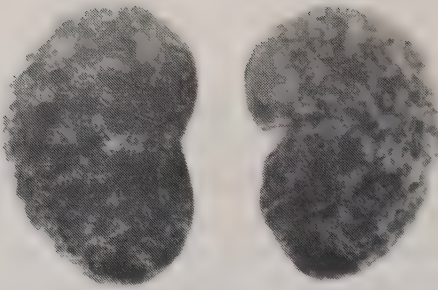
Die Niere zeigte in zwei von acht Fällen das Vollbild der ausgedehnten Nierenrindennekrose, wie es bei der Sanarelli-Shwartzman-Reaktion zu beobachten ist.

In den gleichen Fällen traten deutliche Thromben in den Glomerulumkapillaren auf.

In drei weiteren Fällen war es zum Erscheinungsbild der einfachen Schockniere gekommen. Dabei traten in unterschiedlicher Stärke erweiterte Tubuli, einige Einzelzellnekrosen und glomeruläre Thromben auf.

Bei drei weiteren Tieren konnten Veränderungen an den vorliegenden Nierenparenchymschnitten nicht verifiziert werden.

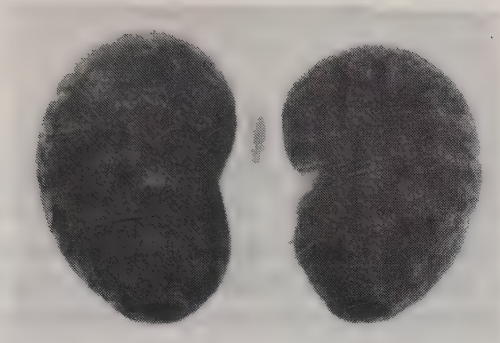
(Abb. 18 und 19)



Verbrennung mit
Trasytol 120 min danach
ID 4000 E
ED 1000E /h

Abb. 18: Niere

Vollbild der Sanarelli-Schwartzman-Reaktion.
Trasytol 120 Minuten nach Verbrühung



Verbrennung mit
Trasylol 120 min danach
ID 4000 E
ED 1000E /h

Abb. 19: Niere

Vollbild der Sanarelli-Schwartzman-Reaktion.
Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung

5.3. Leber

Nur in einem Fall waren geringe Einzelzellnekrosen zu beobachten. Bei einem weiteren Tier traten Gruppenzellnekrosen auf, die unter 5 % der Gesamtschnittfläche einnahmen.

Bei vier Kaninchen konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Ein Tier zeigte große, ein weiteres sehr große flächige Nekrosen, die über 50 % des betrachteten Leberparenchyms beinhalteten.

Bei fünf von acht Tieren traten in unterschiedlicher Häufigkeit erythrocytenreiche Thromben in erweiterten Sinusoiden auf.

5.4. Darm

Das Duodenum zeigte nur in einem Fall pathologische Veränderungen in Form einer deutlich ausgeprägten breitflächigen Nekrose.

5.5. Relative Feuchtgewichte

Die Bestimmung der relativen Feuchtgewichte erbrachte keinen Hinweis auf eine vermehrte Wassereinlagerung.

Versuchsreihe E: Infusionstherapie mit Trasylol und
Heparin 30 Minuten vor Verbrühung

Trasylol wird außer seiner Hemmung auf die körpereigene Fibrinolyse auch eine antiproteolytische, antientzündliche und in höheren Dosen auch eine antithromboplastische Wirkung zugesprochen.

Eine Kombinationstherapie mit Heparin mußte durch Veränderung der Relevanz der antifibrinolytischen Komponente die antiproteolytische Wirksamkeit in den Vordergrund rücken. Dies war insofern von Bedeutung, als den Kininen zumindest für die Initialphase eine schockinduzierende und schockvertiefende Wirkung zugeschrieben wird. (6, 25)

Da bei den vorliegenden Versuchen die besten Ergebnisse bei prophylaktischer Trasylolgabe erzielt werden konnten, wurde bei dieser Kombinationstherapie mit der Medikation vor der Verbrühung begonnen.

Initial erhielten die Tiere 4000 KIE/2,5 kg Trasylol und weiter ein Viertel dieser Dosis pro Stunde. Heparin wurde initial mit 1000 IE/kg verabreicht. Anschließend wurde über Dauerinfusion pro Stunde die Hälfte der Initialdosis gegeben.

Von neun Versuchstieren überlebten sechs bis zum Ende. Wegen der Heparin-Medikation konnten nicht alle Bestimmungen auch in dieser Serie durchgeführt werden. Außer der pH-Wert-Messung wurden Hämoglobingehalt und Fibrinogenspiegel sowie Thrombocytenzahl bestimmt.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Die Tiere zeigten nach der Verbrühung keine Hämokonzentration. Bis zum Ende des Versuches war ein starker Abfall des Hämoglobingehaltes festzustellen. Die bei einigen Tieren zu beobachtende Hämokonzentration direkt nach der Verbrühung war nur kurzzeitig und wurde von den anderen Tieren im Mittel weitgehend verdeckt.

Die verstorbenen Tiere zeigten keine besondere Reaktion. Der Vergleich mit den unverbrannten Tieren deckt besonders für das Spätstadium des Versuchs signifikante Unterschiede auf. (Abb. 1)

Signifikanz besteht für das Terminalstadium ebenfalls zur B-Reihe. Verantwortlich ist dafür der unvermindert steile Abfall des Hämoglobingehaltes bis zum Endwert nach 24 Stunden.

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.2. Thrombocytenzahl

Der Abfall der Thrombocyten verlief ähnlich wie in der B-Serie. Der Endwert lag mit 49 % des Leerwertes allerdings noch deutlich unter dem der Vergleichsserie.

Zu der Kontrollreihe A bestand während der gesamten Versuchsdauer Signifikanz.

Die verstorbenen Tiere zeigten ein dem Kollektiv gleich-

sinniges Verhalten.

Keines der überlebenden Tiere wies zu Versuchsende einen auch nur geringen Wiederanstieg der Thrombocytenzahl auf. (Abb. 9)

2.3. Fibrinogenspiegel

Im Mittel war ein sofortiger Abfall des Fibrinogenspiegels nach Verbrühung zu beobachten. Zwischen der dritten und der siebten Stunde wurden die niedrigsten Werte gemessen. Der für alle Serien charakteristische Rebound-Effekt nach 24 Stunden war auch hier ausgeprägt. Der Ausgangswert wurde um 10,3 % überschritten. Im einzelnen war bei zwei Tieren sofort nach der Verbrühung eine passagere Fibrinogenspiegelerhöhung zu verzeichnen, die 120 % geringfügig überstieg. Eines dieser Tiere verstarb zwei Stunden später mit einem Fibrinogengehalt im Plasma von 20,47 %. (Abb. 10)

Nur bei einem überlebenden Tier zeigte sich kein Rebound-Phänomen. Zur unverbrannten Kontrollserie bestanden mit Ausnahme des Endwertes deutliche Unterschiede. Der Vergleich mit der B-Serie ergab keine relevanten differenten Ergebnisse.

Zu 2.1, 2.4, 2.5 und 2.6

Auf die Bestimmungen des Thrombelastogramms, der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), der Aktivität der Faktoren II und V sowie auf den Quick-Test mußte unter Heparin-Medikation verzichtet werden.

3. Euglobulinlyse-Zeit

Unter der Heparintherapie waren auch bei der Bestimmung der Euglobulinlyse-Zeit keine sicheren Ergebnisse zu erwarten. Aus diesem Grund wurde auf die Bestimmung verzichtet.

4. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Bei allen Tieren war nach der Verbrühung ein Abfall des pH-Wertes zu verzeichnen. Dabei wurde zwischen dem Ein- und dem Drei-Stunden-Wert das Minimum erreicht. Die verstorbenen Tiere zeigten überraschenderweise nicht die absolut niedrigsten Werte. Dafür war bei ihnen der Abfall jedoch schneller erfolgt.

Ein Tier, das für mehrere Stunden bei einem pH-Wert von 7,2 gelegen hatte, überlebte den Versuch. Am Versuchsende war bei ihm die Acidose sogar weitgehend ausgeglichen. Zwei der überlebenden Tiere zeigten bis zum Ende des Versuches einen kontinuierlichen Abfall, der durch die übrigen Tiere im Mittel verdeckt wurde.

Ein im Spätstadium des Versuches verstorbenes Tier zeigte eine deutliche Erholungstendenz.

Der Unterschied zur Kontrollserie ohne Verbrühung war während der schweren Ausprägung des Schocks signifikant.

(1. bis 10. Stunde: $P \leq 0,01$)

(Abb. 20)

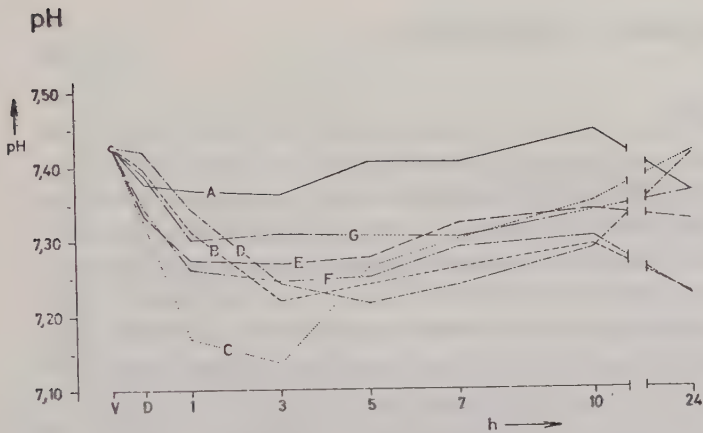


Abb. 20: Verhalten des zentralvenösen pH-Wertes

- Kurve A: Infusionstherapie mit Trasylol ohne Verbrühungsschock
- Kurve B: Infusionstherapie mit prophylaktischer Trasylol-Gabe
- Kurve C: Infusionstherapie mit Trasylol 30 Minuten nach Verbrühung
- Kurve D: Infusionstherapie mit Trasylol 120 Minuten nach Verbrühung
- Kurve E: Infusionstherapie mit Trasylol und Heparin 30 Minuten vor der Verbrühung
- Kurve F: Infusionstherapie mit Heparin und EACN 30 Minuten vor der Verbrühung
- Kurve G: Verbrühungsschock mit Infusionstherapie

5. Histologische Untersuchungen

5.1. Lunge

Die histologischen Veränderungen des Lungenparenchyms mußten insgesamt als deutlich bezeichnet werden. Deutliche Unterschiede zu anderen Reihen ergaben sich dabei insbesondere zur Reihe F.

Die erreichten Stadien schwankten zwischen I und II.

In den Alveolen traten in sechs Fällen netzige Fibrinformationen unterschiedlicher Ausprägung auf. Bei einem Tier bestand ein fibrinreiches Lungenoedem. Nur in drei Fällen kam es zu Blutungen in die Alveolen.

In acht von neun Fällen war es zu mäßiger bis deutlicher Lockerung der Wände der Pulmonalarterienäste gekommen. Zweimal fielen dabei Nekrosen auf.

Das periarterielle Oedem war allgemein deutlich bis schwer. Zweimal war es gleichzeitig zu periarteriellen Blutungen gekommen.

Bei sechs Tieren waren eosinophile Leucocyteninfiltrate im periarteriellen Interstitium nachweisbar. In den Kapillaren wurden reichlich gleichartige Zellen beobachtet.

Nur bei zwei von acht Tieren traten in den Kapillaren und Venolen keine erythrocytenreichen Thromben auf.

5.2. Niere

Von neun untersuchten Tieren wiesen acht unterschiedlich starke pathologische Befunde als Folge des Schockgeschehens auf. Glomeruläre Thromben waren nur in drei Fällen aufgetreten. Dabei waren bei zwei Tieren alle Glomerula massiv von erythrocytenreichen Thromben gefüllt. Eines der Tiere wies dabei ebenfalls ausgedehnte Nierenrindennekrosen sowie deutliche Gruppenzellnekrosen der Tubuli auf, so daß mit Berechtigung von einer im Initialstadium befindlichen Sanarelli-Shwartzman-Reaktion gesprochen werden konnte.

Die übrigen Tiere zeigten meist nur vereinzelte tubuläre Nekrosen.

5.3. Leber

Die histologischen Veränderungen der Leber waren recht ausgeprägt. In vier Fällen war es zu Einzelzellnekrosen, in zwei weiteren Fällen zu Gruppenzellnekrosen gekommen. Zwei Fälle wiesen Flächennekrosen auf, die zwischen 30 und 50 % der Gesamtschnittfläche einnahmen. Bei sieben Tieren waren die Sinusoide erweitert und enthielten vereinzelt erythrocytenreiche Thromben.

5.4. Darm

Nur bei drei Tieren kam es zu Veränderungen im Bereich der Darmschleimhaut. In allen diesen Fällen war es zu vielen erythrocytenhaltigen Thrombenbildungen, teilweise auch zu flächenhaften Blutungen der Darmschleimhaut gekommen. Gleichzeitig bestanden ausgedehnte flächenhafte Nekrosen sowie Ulcera der Duodenalschleimhaut.

5.5. Relative Feuchtgewichte

Die Bestimmung der relativen Feuchtgewichte führte zu keinem signifikanten Unterschied zur unverbrühten Kontrollreihe.

Versuchsreihe F: Infusionstherapie mit Heparin und EACA
30 Minuten vor der Verbrühung

Der klassische Vertreter der kompletten Fibrinolysehemmung ist EACA. Während Trasylol auch den Plasminaktivator hemmt, hemmt EACA nur Plasmin. Deshalb erschien ein Vergleich mit den Trasylolreihen, insbesondere mit der Heparin-Trasylol-Kombinationstherapie, interessant. Von den neun Versuchstieren überlebten alle das Experiment.

Die Tiere erhielten 30 Minuten vor Narkose und Verbrühung 1000 IE/kg Heparin und weiter über Dauerinfusion die Hälfte der Initialdosis pro Stunde. EACA wurde initial 0,5 g/kg und weiter ein Drittel der Initialdosis pro Stunde über Dauerinfusion gegeben.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Nach der Verbrühung war bis zum Ein-Stunden-Wert eine leichte Hämokonzentration zu beobachten. Der Hämoglobingehalt fiel aber nach dem Anstieg auf 105 % anschließend ab bis auf ca. 54 %.

Der 24-Stunden-Wert betrug nur noch 53,9 % des Leerwertes. Die Reaktion der Tiere war über dem gesamten beobachteten Zeitraum weitgehend einheitlich. (Abb. 1)

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.2. Thrombocytenzahl

Der Abfall der Thrombocytenzahl war dem der Reihe E sehr ähnlich. Er verlief kontinuierlich. Der Endwert betrug im Mittel 52,6 % des Ausgangswertes. Keines der Tiere zeigte einen Wiederanstieg zu irgend einer Zeit.

Zu der Reihe A bestand Signifikanz. ($P < 0,01$)

Der Unterschied zu B und E war wegen der gleichartigen Verläufe minimal. Die jeweiligen Endwerte unterschieden sich mit 61 % (B), 49 % und 52 % in ihrer Gesamt-tendenz nicht.

2.3. Fibrinogenspiegel

Der Abfall erfolgte sofort. Der Ein-Stunden-Wert verringerte sich dann bis zur siebten Stunde nur unwesentlich ($P < 0,01$ zum Leerwert). Dafür war das Rebound-Phänomen stärker als bei anderen Serien ausgeprägt. Mit 129,87 % wurde der Ausgangswert am deutlichsten übertroffen ($P < 0,05$ zum Leerwert). (Abb. 10) Deutliche Unterschiede ergaben sich nur zur Kontrollreihe A (1. und 7. Stunde: $P < 0,05$).

Zu 2.1, 2.4, 2.5 und 2.6

Auf die Bestimmungen des Thrombelastogramms, der par-

tiellen Thromboplastinzeit (PTT), der Aktivitäten der Faktoren II und V sowie auf den Quick-Test mußte unter der Heparinmedikation verzichtet werden.

3. Euglobulinlyse-Zeit

Unter der Heparintherapie waren bei der Bestimmung der Euglobulinlyse-Zeit keine sicheren Ergebnisse zu erwarten. Aus diesem Grund wurde auf die Bestimmung verzichtet.

4. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Insgesamt war bei den Tieren ein sofortiger Abfall nach der Verbrühung zu beobachten. Nach einer Stunde war ein Niveau um 7,25 erreicht, in dem nur leichte Schwankungen zu verzeichnen waren. Zu Abschluß der Versuchsdauer war ein auffallend starker Wiederabfall zu beobachten. Im einzelnen überlebten mehrere Tiere während des Versuches Werte unter 7,2. So erreichten zwei Tiere nach fünf Stunden einen pH-Wert von 7,16, der dann nach zehn Stunden beide Male auf über 7,22 angestiegen war. 24 Stunden nach Versuchsbeginn war der pH-Wert dieser Tiere jedoch wieder auf 7,18 bzw. 7,20 abgefallen. (Abb. 20) Ein anderes Kaninchen hatte terminal einen Wert von 7,06. Gegenüber den unverbrühten Kontrolltieren der Reihe A war schon nach einer Stunde Signifikanz bis zum Ende festzustellen. Die Unterschiede zur Reihe B und E waren weniger deutlich.

5. Histologische Untersuchungen

5.1. Lunge

Die histologischen Veränderungen der Lunge waren insgesamt als schwer zu bezeichnen. Das Stadium schwankte zwischen II und III.

Die Alveolarsepten waren zum Teil erheblich verbreitert. Der Desquamativkatarrh der Alveolardeckzellen war häufiger als bei den anderen Versuchsreihen zu beobachten. Größere atelektatische Bezirke der Alveolen traten gemäß Klassifizierung nach Stadium III häufig auf.

Bei fast allen Tieren kam es zur Ausbildung von fibrinreichem Oedem.

Bei zwei Tieren wurden ausgedehnte Blutungen in Alveolen und in das Interstitium beobachtet.

Die Veränderungen der Pulmonalarterienäste waren gering bis deutlich ausgeprägt. Sie waren bei allen Tieren feststellbar.

Der Befund eines ausgeprägten periarteriellen Oedems konnte bei sieben von neun Tieren erhoben werden. Bei acht von neun Tieren traten eosinophile Leucocyteninfiltrate insbesondere im periarteriellen Gewebe zum Teil in massiver Ausprägung auf.

Erythrocytenreiche Thromben in Kapillaren und Venolen waren bei sechs Tieren erkennbar. Ein Tier zeigte diesen Befund besonders intensiv.

5.2. Niere

Die histologischen Veränderungen der Niere waren, verglichen mit den schweren Lungenparenchymschäden, als gering zu bezeichnen. Im wesentlichen wurde lediglich das typische Bild der sogenannten Schockniere, die ohne besondere Nekrosen auftritt, beobachtet.

In vier Fällen kam es zu glomerulären Thromben, die jedoch nur in einem Fall 50 % der Glomerula erreichte. Tubuläre Nekrosen waren in keinem Fall nachweisbar.

5.3. Leber

Bei fast allen Tieren waren leichte Veränderungen des Leberparenchyms zu registrieren. Sie beschränkten sich auf Einzelzellnekrosen unter 5 % der Gesamtschnittfläche und vereinzelt herdförmige Flächennekrosen.

Nur bei vier Tieren kam es zu erythrocytenhaltigen Thromben in leicht erweiterten Sinusoiden.

5.4. Darm

Bei zwei Tieren kam es zu vereinzelt Thromben in Kapillaren und Venolen der Schleimhaut.

In drei Fällen waren Schleimhautnekrosen aufgetreten.

5.5. Relative Feuchtgewichte

Die Bestimmung der relativen Feuchtgewichte erbrachte keine signifikanten Unterschiede zur unverbrühten Kontrollreihe.

Versuchsreihe G: Verbrühung mit Infusionstherapie

In dieser Reihe wurde mit der Infusionstherapie 30 Minuten vor der Einleitung des Schockgeschehens begonnen. Die Verbrühung erfolgte dann gemäß dem angeführten Schockmodell.

Zusätzlich zu der die gesamte Versuchszeit durchgeführten Infusionstherapie wurden keine weiteren therapeutischen Maßnahmen angewendet. Wenn Trasylol die im Verbrühungsschock nachgewiesene Verbrauchskoagulopathie beeinflusst, dann konnte diese als "Nullreihe" bezeichnete Serie eine derartige Wirksamkeit statistisch sichern helfen.

Die Untersuchungen konnten deshalb beschränkt werden auf Hämoglobingehalt, gerinnungsphysiologische Bestimmungen und pH-Wert.

1. Untersuchungen des Hämoglobingehaltes

Im Verlauf des Versuches kam es zu einem Abfall des Hämoglobingehaltes, am Ende des Versuches war der Hb-Wert auf 72 % des Ausgangswertes abgesunken. (Abb. 1) Insbesondere zur C-Reihe konnten bis zur dritten Stunde signifikante Unterschiede ermittelt werden. ($P < 0,01$)

2. Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

2.1. Thrombocytenzahl

Schon unmittelbar nach der Verbrühung kam es zu einem deutlichen Abfall der Thrombocytenzahl. Bis zum Ende des Versuches verminderte sich die Zahl der Thrombocyten bis auf 55 % des Ausgangswertes. (Abb. 9) Die mit Trasylol behandelten Reihen unterschieden sich von der Nullreihe praktisch nicht.

2.2. Fibrinogenspiegel

Nach der Verbrühung kam es zunächst zu einem mäßigen Anstieg des Fibrinogenspiegels. Nach der ersten Stunde erfolgte dann aber ein Abfall. Den tiefsten Wert erreichte der Fibrinogenspiegel zur siebten Stunde, um danach wieder anzusteigen.

Nach 24 Stunden war der Ausgangswert sogar um 5 % übertroffen. (Abb. 10)

Signifikante Unterschiede ergaben sich gegenüber der C-Reihe zum Ein- und Drei-Stunden-Wert. ($P < 0,01$)

2.3. Aktivität des Faktors V

Die Aktivität des Faktors V fiel nach Verbrühung ab. Sie erreichte sieben Stunden später mit 77 % ihren niedrigsten Wert.

Der Ausgangswert war zu Versuchsende annähernd wieder erreicht. (Abb. 17)

3. Untersuchungen des zentralvenösen pH-Wertes

Die Veränderungen waren während des gesamten Versuches ablaufes gering. (Abb. 20)

Wesentliche Unterschiede gegenüber den mit Trasylol behandelten Tieren ergaben sich nicht.

VI. DISKUSSION

Verletzungen führen, wenn sie ein bestimmtes Ausmaß erreichen, in der Regel zu Veränderungen des Gerinnungssystems. So berichteten INNES und SEVITT (30) in einer Studie über 42 Patienten mit Verletzungen verschiedenster Genese, bei denen initial eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, ein Abfall der Thrombocyten im Plasma sowie eine Verlängerung der Prothrombinzeit auftraten. Die Folgestadien waren gekennzeichnet durch einen deutlichen Fibrinogenanstieg bei gleichzeitigem Absinken der fibrinolytischen Aktivität.

Bei experimentell gesetzten Frakturen berichtete SAILER (48), der Untersuchungen über die Mikrozirkulation anstellte, daß es über eine Strömungsverlangsamung zunächst zu venösen roten Stasen mit nachfolgender Sludgebildung sowie zu Thrombocytenaggregation im arteriellen und venösen Schenkel der Blutbahn kam.

BACK (6) beschrieb darüber hinaus pharmakologische Aspekte und wies insbesondere auf die Rolle der Kinine hin. Diese verursachen einen initialen Blutdruckabfall und eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität. Sie induzieren die Auswanderung weißer Blutzellen aus der Blutbahn und sind zusammen mit anderen Stoffen für

die Schmerzreaktion verantwortlich.

Auch bei thermischen Läsionen sind von zahlreichen Autoren gleichartige Beobachtungen gemacht worden (1, 2, 4, 22, 18, 21, 29). So konnte ARTURSON (4) eine Veränderung des Gerinnungssystems im Sinne einer Verminderung der Faktoren, aber auch vermehrte Gerinnungsneigung in der Art einer Hyperkoagulabilität beobachten, wie sie auch von EELES und SEVITT (21) beschrieben wurde.

In den vergangenen zehn Jahren wurden die Zusammenhänge zwischen Reaktionen des Gerinnungssystems und dem Schock stärker in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt.

LASCH (33.1, 37) beschrieb am Beispiel des hämorrhagischen Schocks eine initial ausgeprägte Hyperkoagulabilität, auf die dann eine Phase verlängerter Gerinnungszeiten folgte. Diesen Zustand der Hypokoagulabilität, der mit schweren Störungen der Hämostase verbunden sein kann, bezeichnete er als Verbrauchs-koagulopathie.

Mit sich intensivierender Schocksituation verstärkt sich der intravasculäre Gerinnungsvorgang. Die zunächst funktionelle Störung der Mikrozirkulation wird durch die Ausbildung von Erythrocyten- und Thrombocytenaggregation (erythrocyten- und fibrinreiche Thromben) irreversibel. Es kommt zur Ausbildung disseminierter Nekrosen.

Ein wesentlicher Teilaspekt beim Zustandekommen der Verbrauchsreaktion im Schock muß im Verhalten des RES gesehen werden. Die Kapazität des Systems für die Clearance aktivierter Gerinnungsprodukte wird überfordert, die intravasalen Gerinnungsvorgänge werden unterhal-

ten. (8, 33.1, 46)

Nach der Einleitung des Schockgeschehens durch ein initiales Ereignis tragen viele Mechanismen zur Fortdauer des Schocksyndroms bei. NEUHOF (43) fand enge Beziehungen zwischen Schocktiefe und Verbrauchsreaktion beim hämorrhagischen Schock.

BROERSMA (14) fand darüber hinaus eine gute Korrelation zwischen Fibrinogenabfall und Abnahme des Herzminutenvolumens. NEUHOF (43) deckte Zusammenhänge zwischen der intravasculären Gerinnung und der Sauerstoffaufnahme des Organismus im Schock auf.

Eine ursächliche Bedeutung bei der intravasalen Gerinnung kommt offensichtlich auch der Acidose zu (14).

Dies steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von NEUHOF (43) beim hämorrhagischen Schock, wonach der pH-Wert als Bilanzwert aller anaerob ablaufenden Oxidationsprozesse angesehen werden muß und damit ein guter Parameter für die Tiefe des Schocks ist.

Im Rahmen seiner Untersuchungen fand er, daß die Sauerstoffaufnahme im Schock mit Einsetzen der Mikroziirkulationsstörung abnimmt. Die Versuchstiere gehen eine Sauerstoffschuld ein. Wird dabei eine kritische Größe überschritten, so überleben die Tiere das Experiment nicht. Die Reversibilität des Schocks wird somit von dem funktionellen Verhalten der terminalen Strombahn her limitiert. (33.3)

Bei der Therapie des Schocks muß demnach auch ein Ausgleich der metabolischen Acidose angestrebt werden; die ablaufende Verbrauchsreaktion muß gebremst werden, gegebenenfalls muß auch die reaktive Fibrinolyse therapeutisch unterstützt werden. Auch Maßnahmen, die die Fließeigenschaften des Blutes und die Durchblutung

in der Endstrombahn verbessern, sind von Nutzen. Mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Therapie-schemata sollte geprüft werden, ob Trasylol generell Schockablauf und intravasale Gerinnung beeinflusst, ob der Zeitpunkt des Therapiebeginns von Bedeutung ist, und ob die Kombination mit Heparin eine sinnvolle Erweiterung der Trasyloltherapie darstellt. Dabei lag die Vorstellung zugrunde, daß Trasylol in der hier verwendeten Dosierung, die im übrigen klinischen Dosen entspricht, wahrscheinlich nicht in der Lage sein würde, maßgebend in den Gerinnungsablauf einzugreifen. Eine derartige Wirkung war von mehreren Autoren in allerdings sehr hoher Dosierung aufgezeigt worden (3, 12, 24).

BELLER (9) hatte bei hohen Dosen die Verhinderung der Ausbildung von Fibrinniederschlägen in Kapillaren und Glomerula nachgewiesen. Diese Aussage in bezug auf die Gerinnungsphysiologie ist von HEY und LANGER (28) bestätigt worden, die bei hoher Dosierung einen fehlenden Rebound des Fibrinogenspiegels nach Verbrauchs-koagulopathie feststellten. Sie führten dies auf eine Unterdrückung der reaktiven Fibrinolyse und somit auf das Fehlen von Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukten zurück.

Durch die Versuchsreihe E (Heparin und Trasylol) sollte die antiproteolytische Wirkung quasi isoliert geprüft werden. Durch die Reihe F, in der Trasylol durch EACA ersetzt wurde, sollte zusätzlich versucht werden, die Bedeutung der antifibrinolytischen Komponente des Trasylols herauszuarbeiten. Diese Reihe glich der Versuchsreihe Trasylol + Heparin (E) also insofern, als auch hier Gerinnung und Fibrinolyse gehemmt waren.

Gerinnungsphysiologie

Ähnlich wie beim hämorrhagischen Schock kommt es auch beim thermischen Trauma zu einer Störung des sich im labilen Gleichgewicht befindlichen Gerinnungssystems. Man muß annehmen, daß aus den geschädigten Zellen neben anderen Mediatoren prokoagulatorische Substanzen in das strömende Blut eindringen und dort die Gerinnung verstärkt in Gang setzen (26). Gleichzeitig wird das fibrinolytische System aktiviert. Im weiteren Verlauf kam es auch bei dem in dieser Arbeit verwendeten Versuchsmodell zu einer Verbrauchskoagulopathie, die bei den verstorbenen Tieren deutlich stärker ausgebildet war. Offensichtlich führt der sich ausbildende Schockzustand erst zu der ausgeprägten Verbrauchsreaktion. Das thermische Trauma stellt lediglich das initiierende Ereignis dar. Als Hinweis dafür kann die stärkere Verbrauchsreaktion bei den sterbenden Tieren sowie die intensivere Fibrinolyse angesehen werden.

Für das Zustandekommen der Schocksituation spielen aber nach Ansicht einer Reihe weiterer Autoren neben den Veränderungen im Gerinnungssystem die aus den Gewebläsionen freigesetzten Kinine eine Rolle (6, 26, 33). Ihre Bedeutung für den Schock ist auch heute noch nicht völlig geklärt (25,2). Ihr Einfluß auf die Mikrozirkulation und die Perfusion der Endstrombahn gilt jedoch derzeit als gesichert (6, 7, 25)

Aus den nekrotischen Organbezirken wird ständig weiteres gerinnungsaktives Material in die Blutbahn eingebracht und so intravasale Gerinnung und Schockablauf intensiviert (31).

Im Hinblick auf die im vorliegenden Versuchsmodell angewendeten therapeutischen Maßnahmen fällt bei der Betrachtung der Reaktionsweise unter prophylaktischer Trasylol-Gabe auf, daß die Verbrauchsreaktion eher verzögert und insgesamt blander abläuft, was besonders im Verhalten von PTT, sehr augenfällig auch beim Verlauf von m_e im TEG, aber auch bei den übrigen Faktoren zutage tritt.

Zwar ist der Vergleich zu den unbehandelten Tieren nicht erlaubt (26), wenn man strenge Maßstäbe anlegt, betrachtet man aber die im gleichen Schockmodell erzielten Ergebnisse, so ist der gesamte Reaktionsablauf weitaus mitigierter.

Was den Zeitpunkt des Beginns der Trasyloltherapie betrifft, so geben auch hier PTT und m_e im TEG am ehesten einen Hinweis auf die Wirksamkeit des Präparates für den Ablauf der Verbrauchsreaktion.

Bei prophylaktischer Gabe sind gegenüber der nicht verbrühten Kontrollreihe die anfänglichen Werte nur bis einschließlich des Drei-Stunden-Wertes signifikant ($P < 0,01$). Die Reihe C unterscheidet sich von den nicht verbrühten Tieren bis einschließlich des Sieben-Stunden-Wertes signifikant ($P < 0,01$). Über den gesamten Versuchsablauf signifikante Unterschiede zur unverbrühten Kontrollreihe zeigt die Reihe D ($P < 0,05 - 0,01$). Die Gabe von Trasylol 30 Minuten nach Verbrü-
hung, also im Verlauf der hyperkoagulen Phase, führte offensichtlich zu einer schnellen Verschlechterung der

Gesamtsituation der Versuchstiere, was unter anderem durch stärkeres Absinken des zentralvenösen pH-Wertes unterstrichen wird, und was in der höheren Mortalitätsrate dieser Reihe zum Ausdruck kommt.

Gleichzeitig fiel PTT stärker ab (1. und 3. Stunde: $P < 0,05$; 7. Stunde: $P < 0,01$) gegenüber der Kontrollreihe.

Die deutliche Verschmälerung von m_e im TEG gegenüber der prophylaktisch behandelten Serie konnte statistisch nicht gesichert werden.

Wurde Trasylol erst zwei Stunden nach der Verbrühung gegeben (Reihe D), so führte das zu einer weiteren Intensivierung der Verbrauchskoagulopathie, das heißt PTT wurde deutlich länger, die Thromboplastinzeit wurde ebenfalls länger (Quick-Wert), m_e wurde deutlich schmaler, und der Fibrinogenspiegel fiel weiter ab. Gegen die Reihe B besteht Signifikanz zum Sieben-Stunden-Wert ($P < 0,05$).

Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß Trasylol nur dann einen die Verbrauchsreaktion zügelnden Effekt entwickelte, wenn es prophylaktisch gegeben wurde. Zu einem späteren Zeitpunkt verabfolgt, wurde eine eher gegenteilige Reaktionsweise ausgelöst, die sicher zu einem Teil über die Fibrinolysehemmung erklärt werden kann. Man muß sich vorstellen, daß der Ausfall dieser körpereigenen Regulation die Schocksituation akut verschlechtert, was unter anderem durch das Ergebnis der histologischen Untersuchung belegt wird.

Als weiterer auffälliger Befund sollte der Wiederanstieg des Fibrinogenspiegels nach abgelaufener Verbrühung erwähnt werden. Der 24-Stunden-Wert ist gegenüber dem Ausgangsmittelwert signifikant bei den Reihen C, D und F ($P < 0,05 - 0,01$ (F)).

Da dieser Wiederanstieg in Form eines Rebounds im gleichen Versuchsansatz nicht nachweisbar war, wenn Trasylol prophylaktisch in zehnfach höherer Dosierung gegeben wurde (28), und diese Rebound-Phänomene wesentlich über das Auftreten von Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukten induziert werden, kann man folgern, daß die hier verwendete Trasyloldosierung das Auftreten von diesen Zwischenprodukten nicht verhindern konnte.

Fibrinolyse und Thrombinzeit

Obwohl im allgemeinen durch Trasylol die Fibrinolyse recht wirkungsvoll geblockt werden konnte, reichte diese Wirkung in der hier gegebenen Dosierung bei vielen der gestorbenen Tiere nicht aus, die teilweise erhebliche Steigerung der Fibrinolyse im Verlauf einer deutlichen Verbrauchsreaktion zu blockieren.

Bei den Kontrolltieren war die Verlängerung der Thrombinzeit der einzige aus dem Rahmen fallende Parameter bei den Kontrollen des Gerinnungssystems. Da die Euglobulinlyse-Zeit stets länger als drei Stunden war, konnte eine gesteigerte Fibrinolyse und somit das Auftreten von Fibrin- und Fibrinogenabbauprodukten nicht in Frage kommen. Ob die Verlängerung durch das Auftreten von Antithrombinen, eventuell von endogenem Heparin verursacht ist, konnte nicht geklärt werden.

Betrachtet man die Verlängerung der Thrombinzeit in den Reihen C und D im Zusammenhang mit der bei mehreren Tieren doch deutlichen Verkürzung der Euglobulinlyse-

Zeit, so muß daraus geschlossen werden, daß die einmal angestoßene sicher reaktive Fibrinolyse im Rahmen der Verbrauchskoagulopathie durch die hier verwendete Dosis an Trasylol nicht zu inaktivieren war. Bezeichnenderweise konnte aber die reaktive Fibrinolyse durch eine prophylaktische Trasylol-Gabe vermieden werden. Hierbei spielt ohne Zweifel der mitigierte Verlauf der Verbrauchskoagulopathie eine wesentliche Rolle; andererseits war aber auch der gesamte Zeitraum nach dem thermischen Trauma gleichsam therapeutisch abgedeckt.

Thrombocyten

Der Abfall der Thrombocyten war bei allen Versuchsreihen nahezu gleichsinnig und offensichtlich von Zeitpunkt und Wahl der Therapie weitgehend unbeeinflußt.

Hämoglobin

Die auch bei Verbrennungen sehr häufig auftretende initiale Hämokonzentration wurde schon vorher als prognostisch ungünstig beschrieben (1, 51).

Zur Vermeidung dieser auch in unserem Versuchsansatz auftretenden Hämokonzentration wurde bei allen Tieren eine Infusionstherapie durchgeführt.

Trotz dieser Infusionstherapie waren auch bei den hier untersuchten Tieren initial Hämoglobinspiegel-Anstiege

zu verzeichnen. Statistische Sicherung konnte für die Reihe C im Ein-Stunden-Wert ermittelt werden ($P < 0,01$).

Demgegenüber zeigte die Kontrollserie, in der ohne Verbrühung eine Infusionstherapie mit Trasylolmedikation durchgeführt wurde, eine deutliche Hämodilution, die bis zu Versuchsende anhielt.

Bei den mit Trasylol behandelten Tieren war eine stärkere Hämokonzentration zu verzeichnen. Die Reihe C unterschied sich signifikant von den Tieren der Null-Reihe. Überlebende und sterbende Tiere unterschieden sich in diesem Verhalten praktisch nicht.

Die Reihe mit der deutlichsten Hämokonzentration wies auch die höchste Mortalität auf.

Der bei der Trasyloltherapie zu erwartende gefäßabdichtende Effekt mit einer daraus eventuell resultierenden geringeren Hämokonzentration war nicht zu beobachten, da die Versuchsreihen, die in der Initialphase kein Trasylol erhalten hatten, insbesondere die D-Reihe, sich von den anderen nicht unterschieden. Bei der Null-Serie war dieser Anstieg geringer, statistische Sicherung dieser Beobachtung war jedoch nicht möglich.

Unterstützt wird diese Beobachtung noch durch die Bestimmung der Feucht-Trockengewichtsrelationen, die keine deutlichen oder sogar signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Versuchsreihen ergaben.

Möglicherweise liegt die hier verwendete Trasyloldosis zu niedrig, um die entsprechende Wirkung zu erzielen. In der Spätphase kam es bei allen Versuchstieren zu einer deutlichen Verminderung des Hämoglobinspiegels. Gegenüber der Kontrollreihe (A) besteht

bei den Reihen D, E und F Signifikanz zum 24-Stunden-Wert ($P < 0,01 - 0,05$ (D)).

Die Pathogenese des Hämoglobinspiegel-Abfalls muß in mehreren Mechanismen gesehen werden: abgesehen von den diagnostischen Blutentnahmen, kommen Blutungen, Hämolyse sowie erythrocytenreiche Mikrothromben, in denen Hämoglobin gebunden ist, in Frage.

pH-Wert

Nach den schon dargelegten Ergebnissen von NEUHOF (43) kann man den zentralvenösen pH-Wert als Äquivalent für die Beurteilung der Schocktiefe benutzen.

Bei den mit Trasylol behandelten Tieren überlebte keines, dessen pH-Wert unter 7,2 absank. Im Gegensatz zu der Untersuchung von HEY (26) ließ sich eine Beziehung je nach Therapiebeginn zwischen Hemmung der Fibrinolyse und zentralvenösem pH-Wert nicht nachweisen, da die Fibrinolyse, wie ausgeführt, durch die hier verwendete therapeutische Dosis nicht völlig blockierbar war. Die wesentlich schlechtere Situation der C-Reihe spiegelt sich deshalb in einem deutlichen Abfall des pH-Wertes wider.

Die Zusammenhänge zwischen der Ausbildung einer metabolischen Acidose und Blutgerinnung bzw. Fibrinolyse versuchte HEY (26) aufzuzeigen:

Die mit Heparin prophylaktisch behandelten Tiere überlebten niedrigere pH-Werte; die Tiere mit gehemmter Fibrinolyse (EACA) starben bei deutlich höheren pH-Werten.

Eine therapeutische Fibrinolyse intensivierte die

metabolische Acidose.

Überlebende und sterbende Tiere unterschieden sich in dieser Versuchsreihe nicht.

Der offensichtliche Widerspruch, daß die heparinisierten Tiere trotz des tieferen pH-Wertes größere Überlebensraten aufweisen, erklärt sich durch den verbleibenden Anschluß der Peripherie an das strömende Blut. Es kommt zwar zur vermehrten Einschwemmung von sauren Metaboliten ins Blut, entsprechend den Überlegungen von NEUHOF (43) können die Tiere jedoch höhere Sauerstoffdefizite eingehen. Es kommt erst zu einem späteren Zeitpunkt zu irreversiblen Organschädigungen als bei Fibrinolysehemmung.

Bei gehemmter Fibrinolyse bilden sich in den weitgehend vom Kreislauf abgeschalteten Bezirken Mikrothromben. Der Organbezirk fällt irreversibel aus, und es kommt zu Nekrosen.

Die ursprünglich funktionelle humoral-nervös induzierte reversible Mikrozirkulationsstörung wird durch Mikrothromben irreversibel fixiert (38).

Die Serie mit einer Kombination von Heparin mit EACA glich im Prinzip den Tieren der Trasylol-Heparinkombination. Hier war jedoch die Fibrinolyse absolut gehemmt.

Die deutlichere metabolische Acidose, die sich trotz insgesamt günstigen Versuchsverlaufes entwickelte - alle Tiere überlebten - könnte durch eine sich entwickelnde respiratorische Acidose verursacht sein, insbesondere angesichts der deutlich schwereren Lungenveränderungen dieser Versuchsreihe.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von Trasylol auf Blutgerinnung und Fibrinolysehemmung im Verlauf des Verbrühungsschocks wurde untersucht.

- 1.1. Die Mortalitätsraten der einzelnen Versuchsreihen unterschieden sich außerordentlich. Bei prophylaktischer Trasylol-Gabe starben von neun Tieren zwei. Wurde das Medikament jedoch kurz nach dem schockauslösenden Ereignis gegeben, starben von neun Tieren fünf. Erfolgte die erstmalige Gabe von Trasylol erst zwei Stunden nach Schockauslösung, sank der Anteil der sterbenden Tiere wieder auf zwei von acht.
Bei den unbehandelten Tieren, die lediglich mit Infusionslösung über die gesamte Versuchsdauer versorgt wurden, starben von 12 Tieren vier.
2. Ein Vergleich der gerinnungsphysiologischen Parameter führte zu keinem sichtbaren Vorteil für die mit Trasylol behandelten Tiere.
2. Aus dem Vergleich mit den unbehandelten Gruppen und aus dem Vergleich mit F (Heparin + EACA) geht hervor, daß Trasylol offensichtlich aufgrund sei-

ner Kumulierung in der Niere besonders leicht zu Thromben in den Glomerulumkapillaren und zu Nierenrindennekrosen führt, und zwar, was besonders überrascht, auch in diesen durchaus therapeutischen niedrigen Dosen.

Wird dagegen die Fibrinolyse durch EACA gehemmt, das in der Niere nicht kumuliert, kommt es zwar auch zu vereinzelt Thromben, aber in keinem Fall zur Ausbildung eines Sanarelli-Schwartzman-Phänomens.

3. Vergleicht man die entsprechenden Parameter wie pH-Wert, Mortalitätsrate, Thrombocyten, Hämoglobin sowie Fibrinogen, so kann ein spürbarer Einfluß auf den Verlauf des Verbrühungsschocks nicht nachgewiesen werden.
4. Die Oedembildung wird durch Trasylol nicht beeinflußt, wie die Bestimmung der Feucht-Trockengewichtsrelation ergab.
5. Ein Einfluß der Variationen am Gerinnungssystem bzw. am fibrinolytischen System auf die Ausbildung von Mikrothromben und Organnekrosen nach Verbrühungsschock war überhaupt nur bei Kombinationstherapie von Heparin und Trasylol festzustellen. Aufgrund der gezeigten Ergebnisse kann dieser Kombinationstherapie jedoch keine maßgebliche Rolle zugeteilt werden.

6. Nur bei prophylaktischer Gabe reicht die in therapeutischer Dosis verabreichte Menge aus, eine Fibrinolyse wirksam zu hemmen.
7. Der Zeitpunkt als ausschlaggebender Faktor wird deutlich aufgezeigt durch die Beobachtungen, die beim Thrombelastogramm von der Serie B zu machen waren. Während der gesamten Versuchsdauer blieb im Gegensatz zu den anderen Serien die Maximalamplitude m_e im Diagramm konstant oben.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLGÖWER, M. und SIEGRIST, J.:
Verbrennungen; Pathophysiologie, Pathologie,
Klinik, Therapie.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
(1957)
2. ALRICH, E. M.:
Studies on burns. III. The effect of heparin on
circulating blood.
Surgery 25, 676 (1949)
3. AMRIS, C. J.:
Antithromboplastische Wirkung von Trasylol in
vitro.
Scand. J. Haemat. 4, 3 - 10 (1967)
4. ARTURSON, G.:
Pathophysiological aspects of the burn syndrome
with special reference to liver injury and al-
terations of capillary permeability.
Acta chir. Scand., Suppl. 274, 1 - 135 (1961)

5. ARTURSON, G. und WALLENIUS, G.:
Hypercoagulability of blood after burn trauma
in rats.
Acta chir. Scand. 128, 340 (1964)

6. BACK, N. und WILKENS, W.:
The effect of trasylol on microcirculatory
phenomena.
In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie 3.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York
(1968)

7. BACK, N., WILKENS, W. und STEGER, R.:
Proteases and protease inhibitors in experimen-
tal shock states.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 146, 491 (1968)

8. BARNHARDT, M. J., CRESS, J. C., NOONAN, S. M.
und WALSH, R.T.:
Influence of fibrinolytic products on hepatic
release and synthesis of fibrinogen.
In: Fibrinogen: structural metabolic and patho-
physiologic aspects. S. 142.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York
(1970)

9. BELLER, F.K., GRAEFF, H. und GORSTENS, F.:
Disseminated intravascular coagulation during
continous infusion of endotoxin in rabbits.
Morphological and physiological studies.
Americ. J. Obstetr. Gyn. 103, 544 (1964)

10. BLEYL, U. und WANKE, M.:
Morphologische und gerinnungsanalytische Untersuchungen zum postpankreatischen Schock.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1968)

11. BLIX, S.:
Proactivator of the fibrinolytic system in human plasma.
Acta med. Scand. 571, 83 (1962)

12. BLOMBÄCK, B., BLOMBÄCK, M. und OLSSON, P. J.:
Action of a proteolytic enzyme inhibitor on blood coagulation in vitro.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1966)

13. BRANEMARK, P. I., BREINE, U., JOSHI, M. und URBANEK, B.:
Microvascular pathophysiology of burned tissue.
Annals of the New York Academy of Sciences
150, 474 (1968)

14. BROERSMA, R.J., BULLEMER, G. D. und MAMMON, E. F.:
Blood coagulation changes in hemorrhagic shock and acidosis.
In: Diss. intravasc. Coag.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1969)

15. van CAUWENBERGHE, H. und LECOMTE, J.:
Les chocs de native histaminique.
VII. Internat. Congress of the intern. Med.
S. 919 - 928 . Thieme-Verlag, Stuttgart
München (1963)

16. CAVALLI-SFORZA, L.:
Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
G. Fischer-Verlag, Stuttgart (1969)
17. DARREL, A., CAMPBELL, M. D., LOUIS, T.,
GABRIEL Jr., D. E., van HOEK:
A study of the clotting mechanism in thermal burns.
Surgical Forum 2, 515 - 521, Chicago* (1960)
18. DAVIS, J. W., RICKETTS, G. R. und BULL, J. P.:
Studies of plasma protein metabolism.
Clin. Science 30, London (1966)
19. DODD, W., DEAN, R., TAYLOR, T. und NICHOLSON, C.:
Changes in blood coagulability in dogs following flash burns.
The J. of Trauma 5 (6) (1965)
20. EDWARD, J., STACEY, B., MacMILLAN, B. G.:
Autopsy findings in the upper gastrointestinal tract of 81 burn patients.
Arch. Surg. 102, April 1971
21. EELES, G. H. und SEVITT, S.:
Microthrombosis in injured and burned patients.
The J. of Path. and Bacteriology 93, 275 - 293
(1967)

22. GEHRKE, C. F., PENNER, J. A., NIEDERHUBER, J. und FELLER, I.:
Coagulation defects in burned patients.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 133, 613 - 616 (1971)
23. GUMP, F. E., PRICE Jr., J. B. und KINNEY, J. M.:
Blood flow and oxygen consumption in patients with severe burns.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 130, 23 - 28 (1970)
24. HABERLAND, G. L.:
Einleitende Bemerkungen zu den Grundlagen der Trasyloltherapie.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 2. F.
K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1967)
- 25.1 HABERMANN, E.:
Mechanismus der Kininbildung.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1966)
- 25.2 HABERMANN, E.:
Probleme der Pathophysiologie des Kininsystems.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 3.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1968)
26. HEY, D.:
Untersuchungen zur Bedeutung von Blutgerinnung und Fibrinolyse für den Verlauf des Verbrennungsschocks.
Habilitationsschrift, Gießen (1971)

27. HEY, D., BUDINER, U. und LASCH, H. G.:
Verbrauchskoagulopathie im Verbrennungsschock.
Verh. Dtsche Ges. inn. Med. 75, 481 (1969)

28. HEY, D. und LANGER, P.:
Wirkungen und Nebenwirkungen beim Einsatz von
Heparin, Plasmin, Epsilon-Aminocapronsäure und
Trasylol im Verbrühungsschock.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 5.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1971)

29. HOLDER, J. A., MALIN, L. L. und FOX, C. L.:
Hypercoagulability after thermal injuries;
simulation by infection of skin extracts.
Surgery 54, 317 (1963)

30. INNES, D. und SEVITT, S.:
Coagulation and fibrinolysis in injured patients.
J. Clin. Path. 17, 1 - 13 (1964)

31. ISAK, G. und GALAWSKY, K.:
Studies on experimentally induced hypercoagulable
state in rabbits.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 16, 228 (1966)

32. KELLERMEYER, R. W. und GRAHAM Jr., R. C.:
Kinins - possible physiologic and pathologic
roles in man.
New England Journal of Medicine 279, 859 - 866
(1968)

33. KOSLOWSKI, L.:
Die Rolle proteolytischer Fermente und die Anwendung von Trasylol bei der Verbrennung.
In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie. S. 141 - 149, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1969)
34. KUKRAL, J. C., ZEINEH, R., DOBRYSZYCKA, W., POLITT, J. und STONE, N.:
Metabolism of plasma proteins in injury states. I. Turnover rates of fibrinogen in burned patients labelled with ^{35}S -methionine.
Clin. Science 36, 221 - 230 (1969)
- 35.1 LASCH, H. G.:
Untersuchungen zur Dynamik im System der Blutgerinnungsfaktoren.
Habilitationsschrift, Heidelberg (1959)
- 35.2 LASCH, H. G.:
Schock, Hämostase, Mikrozirkulation.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1968)
- 35.3 LASCH, H. G.:
Blutgerinnung im Schock.
VII. Internat. Congress of intern. Med., München
Thieme-Verlag, Stuttgart (1963)
- 35.4 LASCH, H. G.:
Therapeutic aspects of disseminated intravascular coagulation.
In: Diss. intravasc. Coag., S. 281.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York (1969)

36. LASCH, H. G., MECHELKE, R., NUSSER, E. und DAVID, F.:
Der Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks.
Klin. Wochenschrift 39, 1137 (1961)
37. LASCH, H. G., KRECKE, H. J., RODRIGUEZ-ERDMANN, F. P., JESSERER, H. H. und SCHÜTTERLE, G.:
Verbrauchskoagulopathien.
Folia haemathologica N. F. 6, 325 (1961)
38. LASCH, H. G., HEENE, D. L., HUTH, K. und SANDRITTER, W.:
Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy.
Amer. J. Cardiol. 20, 381 (1967)
39. LAURENTACI, G., TERRARESE, S. und OLIVA, V.:
Einfluß eines fibrinolytischen Hemmstoffs auf den Kreislauf verbrannter Handflächen.
Ital. Ges. für Exp. Biologie, Sektion Bari
6.2.1965
40. LEBAUPIN, R., GUIMBRETIERE, J., TOSCHER, L., MAGRE, J., BARBIN, I. Y. und MOUSSEAU, M.:
L'hémostase chez les brûlés. Étude à propos de 342 bilans chez 94 malades.
Cah. Anesth. 13(3), 327 (1965)
41. MARX, R.:
Kallikreininhibitoren als Gerinnungshemmstoffe.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 2.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York
(1967)

42. MÜLLER-BERGHAUS, G.:
Untersuchungen zum Auslösungsmechanismus des
Sanarelli-Schwartzman-Phänomens.
Habilitationsschrift Gießen (1969)

43. NEUHOF, H.:
Die Sauerstoffaufnahme des Organismus im hä-
morrhagischen Schock in Beziehung zu Verände-
rungen der Hämodynamik und Hämostase.
Habilitationsschrift Gießen (1970)

44. PAUSCHINGER, P., MATIS, P. und RICKERT, H.:
Die Veränderungen der Durchblutung im Bereich
der unteren Extremität infolge Inaktivität und
ihre Beeinflussung durch Trasylol.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 3.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1969)

45. PEREZ, D. J., MCGREGOR, M. und DOSSETOR, J. B.:
Lactic acidosis, a clinically significant
aspect of shock.
Canad. med. Ass. J. 90, 673 (1964)

46. RÓKA, L.:
Biochemische Grundlagen.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1968)

47. RUSH, B. F., ROSENBERG, J. C. und SPENCER, F. C.:
Changes in oxygen consumption in shock. Correla-
tion with other known parameters.
J. Surg. Res. 5, 252 (1965)

48. SAILER, F. X.:
Vergleichende Untersuchungen bei Entblutungs-
schock.
Habilitationsschrift Gießen (1969)

49. SALIBA Jr., M.:
Heparin efficacy in burns: II. Human thermal
burn treatment with large doses of topical
and parenteral heparin.
Clin. Aviation and Aerospace Med. 41 (11)
(1970)

50. SHIBOLET, S., FISCHER, S., GILAT, T., BANK, H.
und HELLER, H.:
Fibrinolysis and hemorrhagis in fatal watstroke.
New England J. Med. 266, 169 (1962)

51. STANLEY, R. und FRIESEN:
The genesis of gastroduodenal ulcer following
burns.
Recent Advances in Surgery, Juli 1950

52. STOCK, W. und EIGLER, F. W.:
Wirkung eines Proteinaseinhibitors auf das
Tourniquet-Syndrom der Ratte.
Z. für d. gesamte exp. Med. einschl. exp.
Chir. 151, 64 -73 (1969)

53. WERLE, E.:
Zur Biochemie des Trasylols.
In: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 3.
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1968)

54. WILSON, I. D., USNER, M. C., TAYLOR, D. R. und
NICHOLSON, T. C.:
Changes in bloodcoagulability in dogs following
flash burns.
J. of Trauma 5 (6) (1965)

Zusammenfassung der histologischen Befunde der Reihen A bis F in den Tabellen 1 bis 18 -----

Zeichenerklärung:

L u n g e

- Stadium I: Alveolarsepten leicht verbreitert, teils homogen, teils durch histiocytäre Zellelemente mit dunklem Kern;
Blutreichthum der Kapillaren und Venolen, gelegentlich Blutungen in die Alveolen.
- Stadium II: Alveolarsepten deutlich verdickt, ausgeprägte Infiltrationen durch die genannten monocytoiden Zellen, vereinzelt atelektatische Bezirke, Blutungen in das Interstitium und in die Alveolen, in den Alveolen abgeschilferte Alveolardeckzellen, Plasma oder netzförmige Fibrininformationen.
- Stadium III: Sehr breite Septen, im Interstitium, in den Kapillaren und in den Lymphspalten, reichlich polymorphkernige Leukocyten neben den bereits beschriebenen monocytoiden Zellen. Größere atelektatische Bezirke, besonders im Bereich des Lungenkerns, abnehmend zur Peripherie hin.

In der Spalte Alveolardeckzellen bedeutet

- + - vereinzelt Alveolardeckzellen in den Alveolen
- ++ - häufig Alveolardeckzellen in den Alveolen
- +++ - ausgeprägter Alveolardeckzellkatarrh

In der Spalte Thromben bedeutet

- + - vereinzelt Erythrocytenthromben in Kapillaren und Venolen
- ++ - viele Erythrocytenthromben in Kapillaren und Venolen
- +++ - massiv Erythrocytenthromben in Kapillaren und Venolen

In der Spalte Alveolarinhalt und Pulmonalarterienäste gilt für Fibrin, Plasma und Erythrocyten in den Alveolen

- + - wenig
- ++ - diffus herdförmig
- +++ - generalisiert

In der Spalte für die Gefäßwände bedeutet

- + - Beginn des Befundes
- ++ - deutlicher Befund
- +++ - schwerer Befund

Als Befund wird gewertet deutliche Lockerung der Gewebetextur, Spalt- und Lückenbildung innerhalb der Gefäßwand, Auftreten von Leukocyten und Erythrocyten innerhalb der Gefäßwand.

Für die Spalte Oedem bedeutet

- + - beginnendes Oedem
- ++ - deutlicher Befund
- +++ - schwerer Befund

N i e r e

Für die Spalte tubuläre Nekrosen bedeutet

- + - weniger als 5 % der Gesamtschnittfläche
- ++ - 5 % bis 50 % der Gesamtschnittfläche
- +++ - über 50 % der Gesamtschnittfläche

L e b e r

Für die Spalte Einzel- und Gruppenzellnekrosen bedeutet

- + - vereinzelt
- ++ - häufig
- +++ - sehr viele

Für die Spalte flächige Nekrosen bedeutet

- + - weniger als 5 % der Gesamtschnittfläche
- ++ - 5 % bis 50 % der Gesamtschnittfläche
- +++ - mehr als 50 % der Gesamtschnittfläche

D a r m

Für die Spalte Thromben bedeutet

- + - vereinzelt
- ++ - häufig
- +++ - sehr viele

Für die Spalte Nekrosen bedeutet

- + - weniger als 5 % der Gesamtschnittfläche
- ++ - 5 % bis 50 % der Gesamtschnittfläche
- +++ - mehr als 50 % der Gesamtschnittfläche

Ein Kreuz () hinter der Versuchsnummer in der jeweils ersten Spalte kennzeichnet die gestorbenen Tiere.

Tabelle 1

Histologische Veränderungen der LungeTrasyolol ohne Verbrennung

Nr.	Stadium	Alveolar- Deckz.	Thromb.	Alveolarinhalt		Gefäßwand	periar- t. Ödeme
A 1	II-III	++	+	/	/	+	+
A 2	II-III	/	+	++	+	/	+
A 4	I-II	+	+	/	/	/	+
A 5	0	/	/	/	/	/	(+)
A 6	I	++	+	/	/	/	(+)
A 7	I-II	+	(+)	/	/	/	+
A 8	I-II	++	+	+	/	++	+

Tabelle 2

Histologische Veränderungen der LungeTrasylol 20 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Stadium	Alveolar- Deckz.	Thromb.	Alveolarinhalt			Gefäßwand	periar- t. Ödeme
				Fibrin	Plasmin	Blut		
B 1	II	+	++	/	/	+	+	+
B 2	I	+	+	+	/	++	/	/
B 3	I-II	+	+	/	/	/	+	+
B 4	I	++	+	/	/	/	+	+
B 5	I	+	++	/	/	/	+	+
B 6	I	+	/	/	/	/	/	+
B 7	II	++	++	/	+	/	+	++
B 8	I-II	+	+	/	/	/	+	+
B 9	II	++	+	/	+	+	+	+

Tabelle 3

Histologische Veränderungen der LungeTrasyolol 20 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Stadium	Alveolar- Deckz.	Thromb.	Alveolarinhalt			Gefäßwand	periart. Ödeme
				Fibrin	Plasmin	Blut		
C 1	I	+	+	/	/	/	+	+
C 2	I	++	+	/	/	/	+	+
C 4	I	+	+	/	/	/	++	+
C 5	I	++	+	/	/	/	+	+
C 6	I-II	+	++	/	+	+	+	+
C 7	II	+	+	/	/	/	++	+
C 8	I	++	+	/	/	/	/	+
C 9	I	++	++	/	/	/	/	++

Tabelle 4

Histologische Veränderungen der LungeTrasylol 120 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Stadium	Alveolar- Deckz.	Thromb.	Alveolarinhalt			Gefäßwand	periart. Ödeme
				Fibrin	Plasmin	Blut		
D 1	0	/	++	/	/	/	+	++
D 2	I	++	+	/	/	+	/	/
D 3	I-II	+	+	/	/	/	+	/
D 4	II	++	++	/	/	+	++	+
D 5	I-II	++	++	/	/	/	+	+
D 6	I	++	+	/	/	+	+	+
D 7	I	+	+	/	/	/	+	+
D 8	II	+	++	/	/	+	/	/

Tabelle 5

Histologische Veränderungen der LungeHeparin und Trasylol 30 Minuten vor Verbrüfung

Nr.	Stadium	Alveolar- Deckz.	Thromb.	Alveolarinhalt			Gefäßwand	periart. Ödeme
				Fibrin	Plasmin	Blut		
E 1	I	++	/	/	/	/	++	++
E 2	II	+	++	+	/	+	+	++
E 3	II	+	+	+	/	/	/	+
E 4	O-I	+	/	+	/	/	++	+
E 5	II	++	+	++	+	+	+	/
E 6	I-II	++	++	+	/	/	+	++
E 7	I	++	+++	/	/	/	++	+
E 8	II	++	/	++	/	+	++	+++
E 9	I-II	+++	+++	/	/	/	++	+

Tabelle 6

Histologische Veränderungen der Lunge
Heparin und EACA 30 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Stadium	Alveolar- Deckz.	Thromb.	Alveolarinhalt			Gefäßwand	periart. Ödeme
				Fibrin	Plasmin	Blut		
F 1	II	+	+	+	/	/	+++	+
F 2	II	++	++	+	+	+	++	+
F 3	II	++	++	/	+	+	+	+
F 4	II	/	+	++	/	+++	+	+
F 5	I	+	+	/	/	+	+	/
F 6	II-III	+++	+	++	++	/	++	/
F 7	II-III	++	++	+++	/	+	++	+
F 8	II	+	+	+	+	/	+	+
F 9	I-II	+	+++	/	/	/	++	++

Tabelle 7

Histologische Veränderungen der NiereTrasylol ohne Verbrühung

Nr.	Glom. Thromben	% Befall	Tubuläre Nekrosen
A 1	/	/	+
A 2	/	/	/
A 4	/	/	/
A 5	/	/	/
A 6	/	/	/
A 7	/	/	/
A 8	/	/	/

Tabelle 8

Histologische Veränderungen der NiereTrasylol 20 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Glom. Thromben	% Befall	Tubuläre Nekrosen
B 1	+++	üb.50	+++
B 2	/	/	/
B 3	+++	üb.50	+++
B 4	+	unt.5	+
B 5	/	/	/
B 6	+	unt.5	+
B 7	+	unt.5	+
B 8	+	unt.5	+
B 9	+	unt.5	/

Tabelle 9

Histologische Veränderungen der NiereTrasylol 30 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Glom. Thromben	% Befall	Tubuläre Nekrosen
C 1	++	unt. 50	++
C 2	/	/	/
C 4	++	unt. 50	+
C 5	+	unt. 5	+
C 6	+	unt. 5	+
C 7	+	unt. 5	+
C 8	/	/	/
C 9	/	/	/

Tabelle 10

Histologische Veränderungen der NiereTrasylool 120 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Glom. Thromben	% Befall	Tubuläre Nekrosen
D 1	/	/	/
D 2	/	/	+
D 3	/	/	/
D 4	+++	üb. 50	+++
D 5	+++	üb. 50	+++
D 6	+	unt. 5	+
D 7	+	unt. 5	+
D 8	/	/	/

Tabelle 11

Histologische Veränderungen der Niere

Heparin und Trasylol 30 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Glom. Thromben	% Befall	Tubuläre Nekrosen
E 1	/	/	/
E 2	/	/	+
E 3	/	/	+
E 4	/	/	+
E 5	/	/	+
E 6	/	/	+
E 7	+++	üb.50	+
E 8	+++	üb.50	+
E 9	+	unt.5	/

Tabelle 12

Histologische Veränderungen der NiereHeparin und EACA 30 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Glom. Thromben	% Befall	Tubuläre Nekrosen
F 1	++	unt. 50	/
F 2	++	unt. 50	/
F 3	/	/	/
F 4	++	unt. 50	+
F 5	/	/	/
F 6	+	unt. 5	+
F 7	/	/	/
F 8	/	/	/
F 9	/	/	/

Tabelle 13

Histologische Veränderungen an Leber und Darm

Trasyol ohne Verbrühung

Leber							Darm		
Nr.	N e k r o s e n			Thromben			Thromben	Nekrosen	Thromben
	Einzelzell-	Gruppenzell-	flächige						
A 1	/	/	++	/	/	/	/	/	/
A 2	/	/	/	/	/	/	/	/	/
A 4	/	/	++	/	/	/	/	/	/
A 5	/	/	/	/	/	/	/	/	/
A 6	/	/	/	/	/	/	/	/	/
A 7	/	/	/	/	/	/	/	/	/
A 8	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Tabelle 14

Histologische Veränderungen an Leber und DarmTrasylol 30 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Leber				Darm	
	Einzelzell-	Nekrosen- Gruppenzell-	flächen- flächige	Thromben	Nekrosen	Thromben
B 1	+	/	/	++	/	/
B 2	+	/	/	+	/	+
B 3	++	/	/	++	+++	/
B 4	+	/	/	+	/	/
B 5	+	/	/	+	/	/
B 6	+	/	/	+	++	++
B 7	++	/	/	+++	+	+
B 8	++	/	/	++	/	/
B 9	+	/	/	+	/	+

Tabelle 15

Histologische Veränderungen an Leber und Darm

Trasyolol 30 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Leber				Darm	
	Einzelzell-	Nekrosen- Gruppenzell-	flächige	Thromben	Nekrosen	Thromben
C 1	/	+	/	+	/	/
C 2	+	/	/	/	/	/
C 3			fehlt			
C 4	+	/	/	+++	++	/
C 5	+	/	/	+	++	/
C 6	+	/	/	/	/	/
C 7	+	/	/	/	/	/
C 8	+	+	/	+	/	/
C 9	/	/	/	/	/	/

Tabelle 16

Histologische Veränderungen an Leber und DarmTrasylol 120 Minuten nach Verbrühung

Nr.	Leber				Darm	
	Einzelzell-	Nekrosen- Gruppenzell-	flächige	Thromben	Nekrosen	Thromben
D 1	/	/	/	+	/	/
D 2	+	/	/	/	/	/
D 3	/	/	++	++	/	/
D 4	/	+	/	+	/	/
D 5	/	/	/	/	/	/
D 6	/	/	/	/	/	/
D 7	/	/	/	/	/	/
D 8	/	/	+++	/	++	/

Tabelle 17

Histologische Veränderungen an Leber und Darm
Heparin und Trasylol 30 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Leber				Darm	
	Einzelzell-	Nekrosen- Gruppenzell-	flächige	Thromben	Nekrosen	Thromben
E 1	+	/	/	/	/	/
E 2	/	++	/	/	/	/
E 3	/	/	+++	/	/	/
E 4	+	/	/	/	/	/
E 5	/	+	/	/	/	/
E 6	+	/	/	+	/	++
E 7	++	/	/	++	++	++
E 8	/	/	++	+	++	++
E 9	/	/	/	+	/	/

Tabelle 18

Histologische Veränderungen an Leber und DarmHeparin und EACA 30 Minuten vor Verbrühung

Nr.	Leber				Darm	
	Einzelzell-	Nekrosen- Gruppenzell-	flächige	Thromben	Nekrosen	Thromben
F 1	++	/	/	++	++	+
F 2	+	/	/	++	+	+
F 3	+	/	/	+	/	/
F 4	+	/	/	+	/	/
F 5	/	/	/	/	/	/
F 6	+	/	/	/	/	/
F 7	/	/	/	/	/	/
F 8	/	/	+	/	++	/
F 9	/	/	+	/	/	/

Darstellung der statistisch signifikanten
Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchs-
reihen mit Hilfe des Student-Testes.

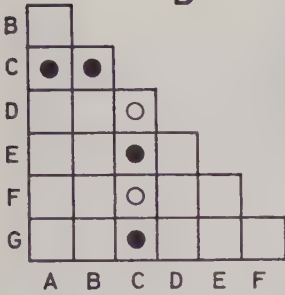
Zeichenerklärung:

Es bedeutet:

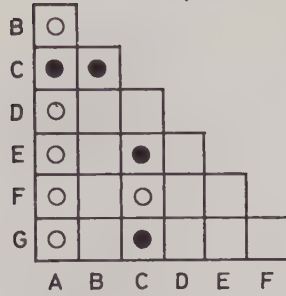
- - Signifikanz besteht für $p = 0,01$
 - - Signifikanz besteht für $p = 0,05$
- ein freies Kästchen bedeutet keine Signifikanz

Hämoglobin

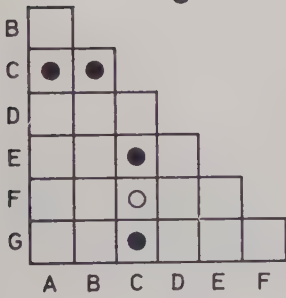
D



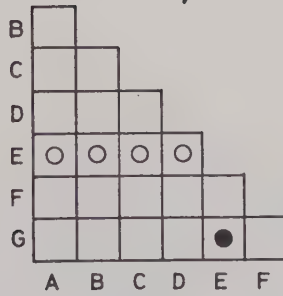
1



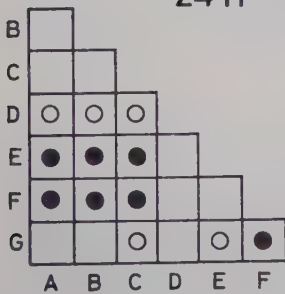
3



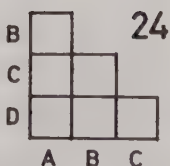
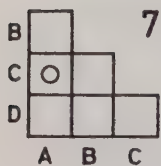
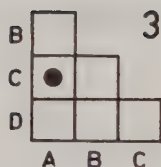
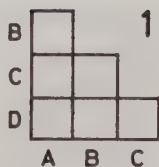
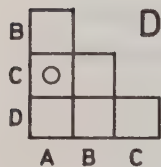
7



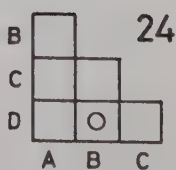
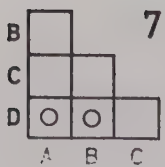
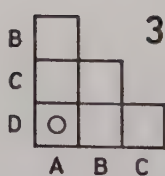
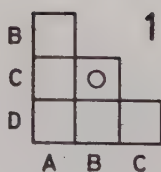
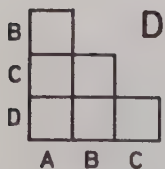
24 h



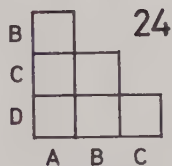
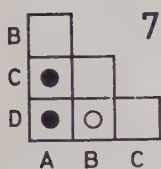
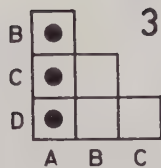
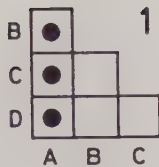
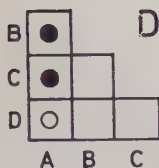
TEG: r-Zeit



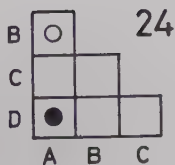
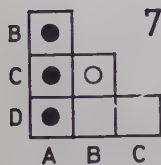
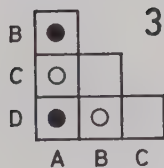
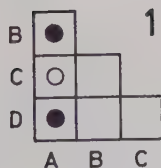
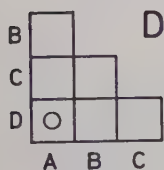
TEG: k-Zeit



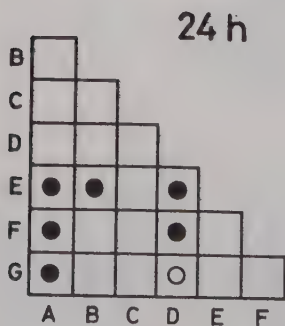
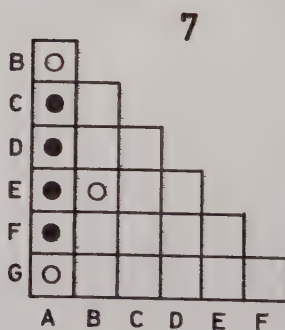
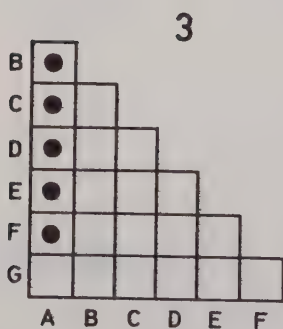
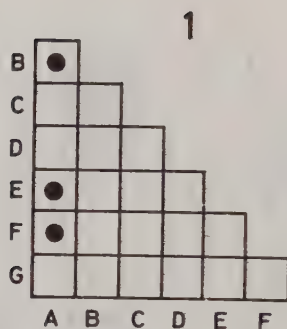
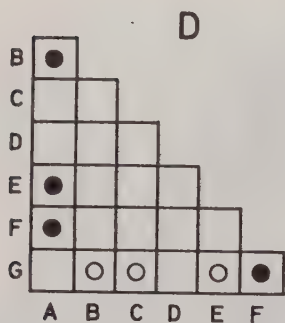
TEG: m_e



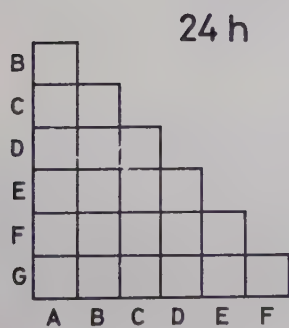
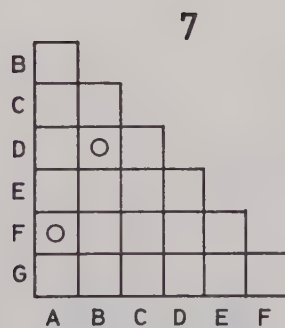
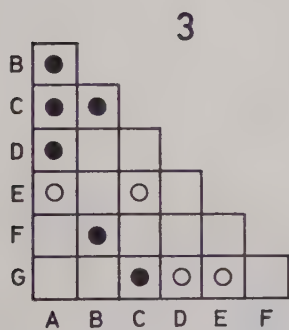
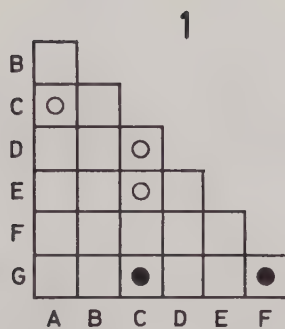
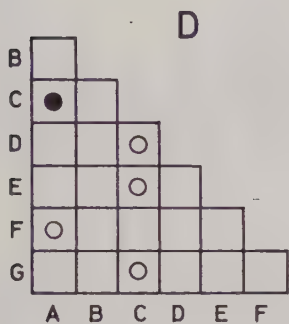
PTT



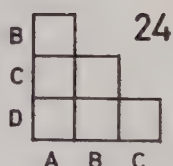
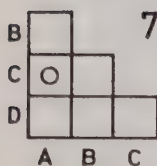
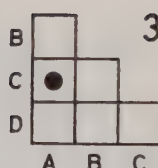
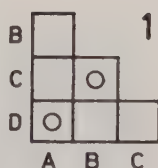
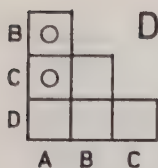
Thrombocyten



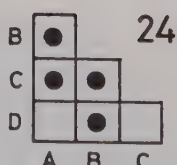
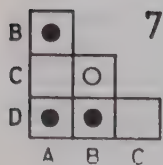
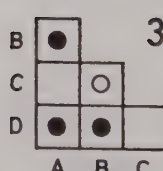
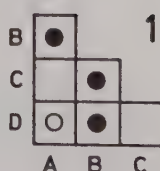
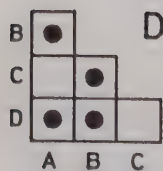
Fibrinogen



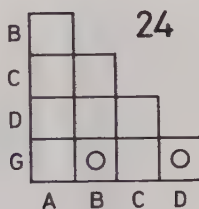
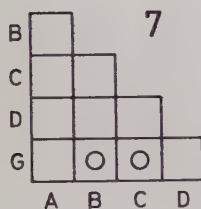
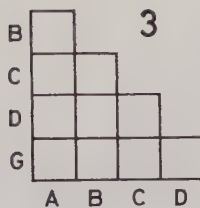
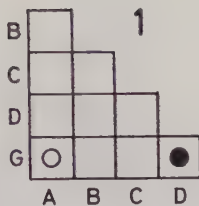
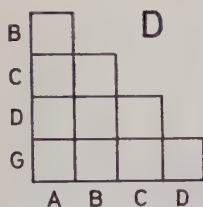
Quick-Wert



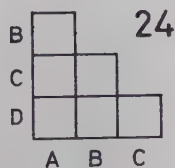
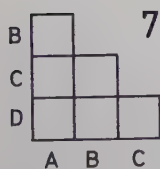
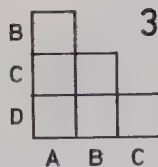
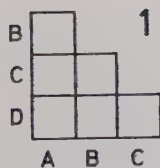
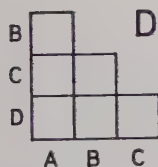
Thrombin-Zeit



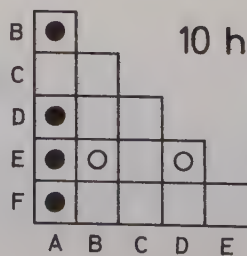
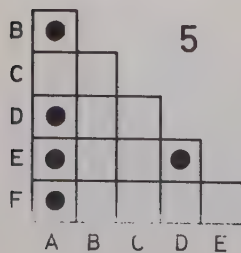
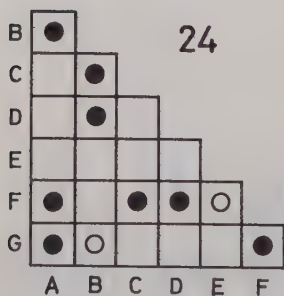
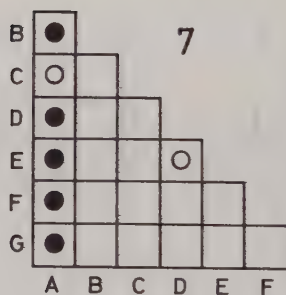
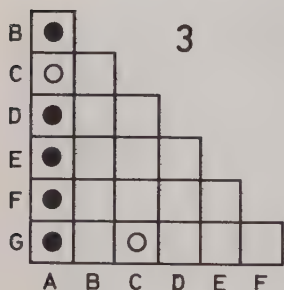
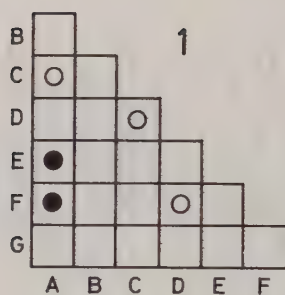
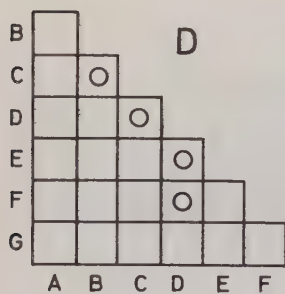
Faktor V



Faktor II



pH-Wert



Herrn Prof. Dr. H. G. L a s c h möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Bereitstellung des Arbeitsplatzes danken.

Zu ganz besonderem Dank bin ich Herrn Dr. D. H e y verpflichtet. Viele Anregungen und Vorstellungen gingen während der Arbeit von ihm aus. Bei der Erhebung der histologischen Befunde gebührt Herrn Dr. Hey ein ganz wesentlicher Anteil.

L e b e n s l a u f

Name: Bernd-Rolf Beyer
geboren: am 19.7.1948 in Halle/S.
Vater: Rolf Beyer, kaufm. Angestellter
Mutter: Ursula Beyer, geb. Dorenberg
Schulzeit: Volksschulbesuch in Berleburg von 1955-56;
anschließend Besuch der Volksschule Medebach/Sauerland von 1956-57;
danach Volksschulbesuch in Kassel bis Ostern 1959;
von 1959 bis zur Ablegung der Reifeprüfung am 23.6.1967 Besuch der Goetheschule, einem Gymnasium für Jungen
Studium: von 1967 bis 1973
Studium der Medizin an der Justus Liebig-Universität in Gießen
ärztliche Vorprüfung bestanden: 26.2.1970
ärztliche Prüfung bestanden: 9.7.1973

